

Université de Montréal

Évaluation des connaissances sémantiques sur les objets et les personnes célèbres
dans les stades débutants de la maladie d'Alzheimer.

Département de Physiologie
Faculté de médecine, Université de Montréal

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade
de maîtrise en Sciences Neurologiques, programme (2-530-1-0)

Juin 2007

© Rachel Goldstein, 2007



W

4

US\$

2007

v. 120

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Département de Physiologie
Faculté de médecine, Université de Montréal

Mémoire intitulé:

Évaluation des connaissances sémantiques sur les objets et les personnes célèbres dans
les stades débutants de la maladie d'Alzheimer.

Par: Rachel Goldstein

Ce mémoire a été évalué par un jury composé de:

Dr Vincent Castellucci

Dr Franco Lepore

Dr Sven Joubert

Dr Bernadette Ska

Juin 2007

Résumé en français :

De nombreux tests sémantiques existent, cependant peu portent sur la reconnaissance et l'identification des personnes célèbres et des objets manufacturés. Contrairement à d'autres tâches sémantiques qui nécessite un rappel libre utilisant une recherche d'information précise, nos stimuli sont basés sur des reconnaissances sémantiques ce qui permet une limitation des réponses par oui ou par non. L'objectif principal de ce projet est de mieux documenter la nature des troubles sémantiques dans le stade débutant de la DTA. Plus spécifiquement, l'objectif de ce projet est de déterminer (i) si les troubles de la dénomination observés dans le stade débutant est associée à une détérioration sémantique des concepts ne pouvant pas être nommés; (ii) si les perturbations sémantiques affectent différemment la reconnaissance des objets communs et des personnes célèbres; (iii) si les troubles sémantiques sont similaires à travers la modalité de présentation (visuelle et verbale). Finalement, le dernier objectif du projet est de déterminer si les troubles sémantiques reflètent plutôt un trouble d'accès ou un trouble sémantique centrale. Les résultats indiquent que tous les domaines de la mémoire sémantique sont altérés mais plus particulièrement les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres. Cette plus grande difficulté à nommer et à reconnaître les personnes célèbres que les objets, serait attribuable à une plus grande vulnérabilité des réseaux cérébraux contenant les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres.

Mot clés: maladie d'Alzheimer; mémoire sémantique; neuropsychologie; personnes célèbres, objets manufacturés

Résumé en Anglais :

The presence and the nature of semantic memory dysfunction in Alzheimer's disease (AD) have been widely documented, but little is known about identification and recognition of object and famous faces. The purpose of this study was to further characterize the nature of the semantic breakdown in mild AD patients by comparing object-based vs person-based semantic knowledge, using a novel battery of semantic memory based on recognition. A second goal of this study was to further investigate the nature of the anomia in mild AD, as well as the role of the modality (visual or verbal) in the presentation of semantic impairments in AD. Contrarily to many semantic memory tasks that require free recall, stimuli in our test are based on semantic recognition and do not require effortful retrieval of semantic information. Results indicate that all domain of semantic memory were impaired but that anomia and semantic knowledge about famous people was disproportionately impaired with respect to common objects. Finally, results suggest that greater difficulties to name and recognize of famous people than objects in AD cannot be attributed to task difficulty, but rather suggest that person-based semantic knowledge is significantly more vulnerable to semantic breakdown in the early stage of AD.

Key words: Alzheimer's disease; neuropsychology; semantic memory; famous people; objects

Table des matières :

Page de présentation	i
Membres du jury	ii
Résumé en français	iii
Résumé en anglais	iv
Tables des matières	v
Liste des tableaux	vi
Listes des figures	vii
Abréviations	viii
Remerciement	ix
I Revue de la littérature	1
1. La mémoire	2
2. Distinction au sein de la mémoire à long terme	3
a. La mémoire déclarative et la mémoire procédurale	3
b. La mémoire épisodique et la mémoire sémantique	4
i Mémoire organisée de manière hiérarchique (Tulving)	5
ii Mémoire organisée de manière unitaire de Squire (Squire)	7
iii Modèle de Mishkin	7
3. La maladie d'Alzheimer	8
a. Généralités	8
b. Les troubles de la mémoire antérograde	8
c. Trouble de la mémoire sémantique (MS) dans la DTA	9
d. Instruments cliniques permettant un diagnostic de la DTA	9
4. Les atteintes sémantiques	10
II Objectifs spécifiques et hypothèses	16
1. Objectifs	17
2. Hypothèses	17
III Méthodologie	18
1. Participants	19
2. Mesures neuropsychologiques	19
3. Passation de la batterie sémantique	20
IV Article	22-54
Accord des coauteurs	
V Discussion	55
VI Conclusion	62
VII Bibliographie	65
VII Annexe	69

Liste des tableaux du mémoire

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les DTA ainsi que chez les sujets contrôles aux tests neuropsychologiques. page 69

Liste des tableaux de l'article

Table 1. General neuropsychological evaluation of healthy controls and AD participants. Standard deviations are expressed in brackets page 48

Liste des figures dans le mémoire

Figure 1 : Schéma général représentant les systèmes et les sous-systèmes de la mémoire

page 3

Figure 2 : Modèle hiérarchique de la mémoire selon Tulving (1995).

page 6

Liste des figures dans l'article

Figure 1. Performance of the AD and control groups on the Objects and Famous people picture naming tasks. Results indicate significant differences between controls and AD patients on both naming tasks. Relatively to controls, AD patients are more impaired at naming photographs of famous people than at naming photographs of man-made objects and animals.

page 49

Figure 2. Performance of the AD and control groups when they had to answer semantic questions about objects and famous people (performance was obtained from combining scores derived from semantic questions in both the visual and verbal modalities). Results indicate significant differences between controls and AD patients on both semantic tests. Relatively to controls, AD patients are more impaired at answering semantic questions about famous people than about man-made objects and animals.

page 50

Figure 3a. Mean percentage of correct semantic questions correctly answered about objects correctly in the visual and auditory-verbal modalities. Both the control and the AD group were significantly better in the verbal than in the visual modality, but there was no significant difference between groups.

page 51

Figure 3b. Mean percentage of semantic questions answered correctly about famous people in the visual and auditory-verbal modalities. Again, both the control and the AD group were significantly better in the verbal than in the visual modality. There was a tendency for the AD group to be disproportionately more affected in the visual modality, but this difference did not reach significance.

page 52

Liste des abréviations du mémoire

DTA	Démence de type Alzheimer
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Troubles léger de la cognition
MCT	Mémoire à court terme
MLT	Mémoire à long terme
MS	Mémoire sémantique
SPI	sérielle-parallèle-indépendant
SRP	Système de représentation perceptive

Liste des abréviations de l'article

AD	Alzheimer disease
DAT	Dementia Alzheimer Type

Remerciements :

Ma maîtrise est loin d'avoir été un long fleuve tranquille mais je dois bien avouer qu'elle fut pleine de rebondissements très agréables.

Tout d'abord j'aimerais remercier le Docteur Franco Lepore, de m'avoir donné la chance d'ouvrir mon esprit à la recherche.

J'aimerais également remercier le Docteur Sven Joubert, pour m'avoir fait confiance et donner une grande opportunité de travailler en Neuropsychologie. Je pense que peu d'opportunité telle que celle-ci peut se présenter à nous, et ma chance a été de savoir la saisir.

J'aimerais aussi saluer Madame Payette, qui malheureusement a quitté le département, et qui a joué un grand rôle dans ma maîtrise. Toujours avec le sourire et la bonne humeur elle a su m'orienter dans le côté administratif de ma maîtrise.

Une autre personne a été présente dans ma maîtrise, bien qu'elle fût dans l'ombre, le Docteur Flamme Alary a été une des premières personnes à me donner une chance et à me montrer comment travailler avec des sujets.

Un autre grand remerciement, et non les moindre, revient à ma famille, qui loin de moi, a su me réconforter et m'épauler durant ce voyage qu'est la maîtrise.

Finalement ma dernière reconnaissance, va à mon futur mari qui m'a soutenu et m'a donné le courage d'avancer durant ces années.

Accord des coauteurs :

Rachel Goldstein

Département de Physiologie

Faculté de médecine, Université de Montréal

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en Sciences Neurologiques, programme (2-530-1-0)

Titre de l'article en phase finale de préparation

Evaluation of semantic knowledge about objects and people in the early stage of Alzheimer's disease

Rachel Goldstein^{1,2} M.Sc., Franco Lepore³ Ph.D., Celine Chayer^{4,5} M.D., FRCPC, Marie-Jeanne Kergoat^{2,4} M.D., FRCPC, Sven Joubert^{2,3} Ph.D.

¹Département de Physiologie, Université de Montréal, Québec, Canada

²Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Québec, Canada

³Département de psychologie et CERNEC, Université de Montréal, Québec, Canada

⁴Clinique externe de cognition de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM), Montréal, Québec, Canada

⁵Clinique de la mémoire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Rachel Goldstein inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « Évaluation des connaissances sémantiques concernant les objets et les personnes célèbres au stade précoce de la maladie d'Alzheimer »

Docteur Franco Lepore

Docteur Céline Chayer

Docteur Marie Jeanne Kergoat

Docteur Sven Joubert

Revue de la littérature

I Revue de la littérature

1. La mémoire

Au temps de la Grèce antique, l'homme soupçonnait déjà un lien entre le cerveau et la sémiologie physique. Plus tard, au début du XVII^{ème} siècle les philosophes vont commencer à s'intéresser aux sièges de facultés intellectuelles telles que les émotions et la mémoire. En parallèle, les médecins vont approfondir leurs connaissances sur l'anatomie cérébrale et vont prendre conscience que le cerveau a un lien majeur avec les facultés intellectuelles. Au XVIII^{ème} siècle va se développer une vision localisationniste selon laquelle il existerait un lien entre les localisations cérébrales et les fonctions cognitives. C'est à partir de cette théorie que va se développer au XX^{ème} siècle la neuropsychologie. Grâce à cette conscientisation d'un lien très étroit entre le cerveau et les facultés intellectuelles, la neuropsychologie cognitive va s'attacher à la compréhension des mécanismes des troubles cognitifs plus qu'à leur simple description.

La mémoire est un ensemble anatomofonctionnel permettant d'apprendre, d'archiver et de réutiliser l'information. Elle est organisée telle une toile d'araignée et comprend un ensemble de ramifications et de réseaux interconnectés. La mémoire est mise en place grâce à des changements dans la capacité de la transmission synaptique d'un neurone à l'autre, résultant d'une activité neuronale antérieure. Ces changements créent en retour de nouvelles voies de transmission de signaux à travers les circuits neuronaux du cerveau, appelées traces de mémoire. Elles sont importantes parce qu'une fois établies, elles peuvent être activées par la pensée pour reproduire les souvenirs. Aujourd'hui, la mémoire peut être étudiée grâce à la neuroanatomie, de la clinique et de la neuroimagerie fonctionnelle.

La mémoire est divisée en plusieurs sous-types de mémoires bien distincts, ainsi selon **Atkinson et Shiffrin (1968)** :

La mémoire à court terme (MCT) a une capacité restreinte et de courte durée de rétention des informations en provenance du registre sensoriel. Les informations résident dans cette mémoire pendant une période de très courte durée. Très sensibles aux interférences et aux troubles attentionnels, elle est d'autant plus touchée dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer.

La mémoire de travail permet d'archiver temporairement les informations utiles pour permettre la manipulation des données nécessaires à la réalisation de la tâche en cours. Le système de stockage est dirigé par un administrateur central et est composé de sous-systèmes esclaves qui sont : (i) la boucle phonologique qui est responsable du traitement de l'information verbale et (ii) le calepin visuo-spatial responsable d'archivage des images de l'environnement et des images mentales. (Baddeley, Logie et al. 1986).

La mémoire à long terme (MLT) permet une rétention d'un nombre illimité d'informations et ce pour une très longue période. Cette même mémoire est divisée en deux sous-systèmes fonctionnels : (1) la mémoire déclarative qui permet le rappel conscient des faits et événements, et (2) la mémoire procédurale qui permet la récupération non consciente d'un ensemble hétérogène d'informations.

Parallèlement à l'évolution du concept de mémoire de travail, la notion de mémoire à long terme a fait l'objet de divers fractionnements.

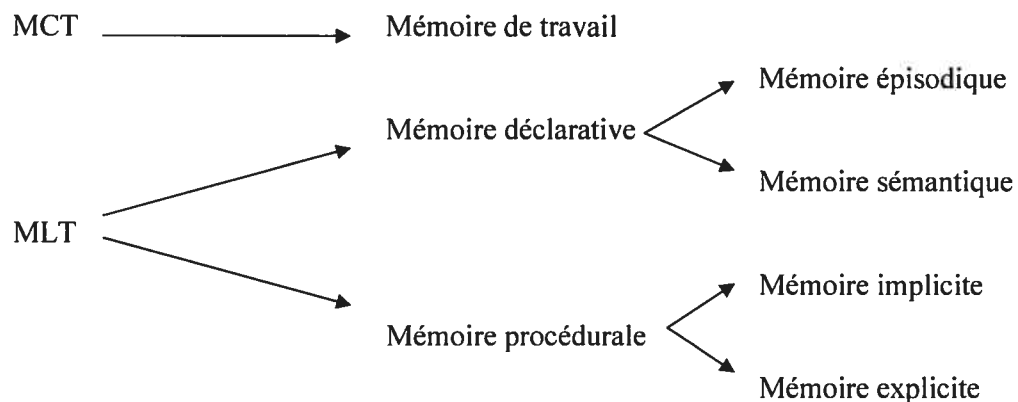


Figure 1 : Schéma général représentant les systèmes et les sous-systèmes de la mémoire

2. Les distinctions au sein de la mémoire à long terme

a. La mémoire déclarative et la mémoire procédurale

La première grande dichotomie au sein de la mémoire à long terme oppose la mémoire déclarative et la mémoire procédurale (Cohen and Squire 1980).

La mémoire déclarative est accessible à la conscience et s'exprime par le langage ou sous forme d'images. On retrouve cette mémoire dans les connaissances générales (de type sémantique) et spécifiques (de type épisodique). La mémoire procédurale (ou non déclarative) regroupe les connaissances qui sont impliquées au cours d'activités perceptivo-motrices et cognitives. Cette mémoire est non accessible à la conscience (Squire 1998).

b. La mémoire épisodique et la mémoire sémantique

Tulving (1972) propose une dichotomie de la mémoire déclarative, devenue la plus répandue aujourd'hui. Il propose que la mémoire **déclarative** (ou explicite) peut être décomposée en un ensemble de sous-systèmes distincts, épisodique et sémantique, mais pouvant interagir entre eux.

- La mémoire **épisodique** est un système qui enregistre et stocke les informations personnellement vécues. La charge émotionnelle vécue par le sujet au moment des faits conditionne la qualité de la mémorisation épisodique. C'est un système permettant donc d'enregistrer des informations spécifiques situées dans leur contexte temporel et spatial (Tulving 2002).

- La mémoire **sémantique** représente les connaissances du monde et du langage, la mémoire des mots, des idées, des concepts indépendants du contexte temporo-spatial. Cette mémoire englobe les connaissances sur les objets, les faits, les concepts et les mots ainsi que leur signification.

Comment faire pour distinguer la mémoire épisodique de la mémoire sémantique?

Une des méthodes les plus efficaces pour distinguer ces différents types de mémoire, est d'étudier les différents profils d'atteinte mnésique que l'on observe chez des patients qui ont subi des lésions cérébrales, notamment du lobe temporal interne. Les patients souffrant d'un syndrome amnésique ont beaucoup de difficultés à réussir des épreuves qui nécessitent l'utilisation de la mémoire déclarative, par exemple la reconnaissance des lieux ou des visages. Finalement, l'amnésie se traduit également par une perte importante de mémoire associée à une préservation relative des autres capacités cognitives. Le système mnésique déficitaire est principalement la mémoire épisodique, composée des souvenirs d'expériences personnellement vécues situés dans un contexte spatio-temporel précis. Selon Baddeley et al. (1990), le syndrome

amnésique est caractérisé par une difficulté à acquérir de nouveaux souvenirs, tandis que les habiletés de mémoire implicite ou procédurale sont généralement normales.

Il existe deux points de vue théoriques concernant la relation entre ces deux systèmes mnésiques. Selon l'approche théorique de Squire (1994), la mémoire déclarative est un système unitaire organisé en deux sous-systèmes parallèles, qui dépendent des structures du complexe hippocampique. Selon Squire, lors d'un syndrome amnésique, la mémoire épisodique et la mémoire sémantique sont perturbées de manière équivalente. En revanche, la théorie épisodique (Tulving and Markowitsch 1998) considère les mémoires sémantique et épisodique comme des systèmes fonctionnels et neuroanatomiques distincts, partageant des caractéristiques communes. Selon ces auteurs, certains patients amnésiques seraient capables d'acquérir de nouvelles informations sémantiques en dépit de la sévérité de leur déficit épisodique.

De nos jours, trois écoles de pensées s'opposent à propos de l'architecture de la mémoire. Celle de Tulving (Tulving 2001), qui est basée sur un modèle hiérarchique ; celle de Squire (Squire and Zola 1996; Squire and Zola 1998) qui est construite de façon unitaire, et finalement celle de Mishkin (Mishkin, Suzuki et al. 1997) qui est basé sur un modèle hiérarchique et modulaire.

i Mémoire organisée de manière hiérarchique (Tulving) :

Tulving (1995) propose un modèle hiérarchique de la mémoire déclarative, soit le modèle SPI (sériel-parallèle-indépendant). Il fait une distinction entre cinq systèmes de mémoire :

1. La mémoire procédurale est chargée de l'encodage, de l'archivage et de la récupération des procédures qui sous-tendent les habiletés perceptivo-motrices et cognitives. De plus, celle-ci est très résistante à la pathologie cérébrale.
2. Le système des représentations perceptives (SRP) est impliqué dans l'acquisition et le maintien des connaissances sur la forme et la structure visuelle des mots et des objets. Ce système est souvent préservé dans les pathologies, y compris les pathologies dégénératives.
3. La mémoire sémantique est impliquée dans l'acquisition et la rétention des connaissances générales sur le monde, du langage, sans contexte spatio-temporel d'acquisition. C'est donc la mémoire des mots, des idées et des concepts.

4. La mémoire de travail a une capacité limitée et est destinée au maintien temporaire et à la manipulation de l'information pendant la réalisation de tâches cognitives complexes. Elle est très sensible aux atteintes cérébrales y compris à certaines maladies dégénératives.

5. La mémoire épisodique est impliquée dans le souvenir d'informations spécifiques, vécues et situées dans un contexte spatio-temporel précis. Cette mémoire est la première touchée dans la maladie d'Alzheimer.

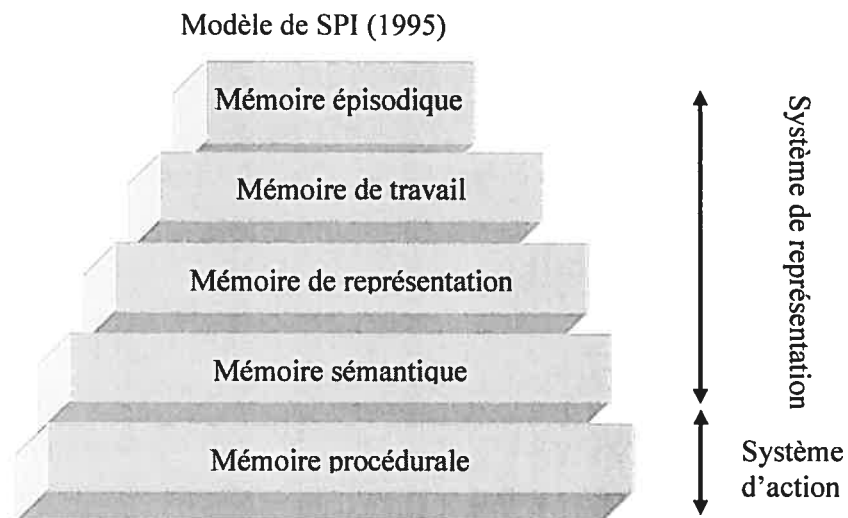


Figure 2 : Modèle hiérarchique de la mémoire selon Tulving (1995).

Dans ce modèle, Tulving illustre le fait par lequel l'information est codée de façon sérielle, ce qui signifie que l'encodage dans un système est dépendant du succès de l'encodage dans le système hiérarchique inférieur. L'information est d'abord traitée par le système de représentations perceptives, puis elle gravit les échelons. L'archivage s'effectue en revanche en parallèle, tandis que la récupération des informations stockées dans un système de mémoire peut s'effectuer indépendamment des autres systèmes. Une information peut être encodée en mémoire sémantique indépendamment de la mémoire épisodique, mais doit être encodée en mémoire épisodique via la mémoire sémantique. Ainsi la mémoire épisodique est hiérarchiquement supérieure dans le processus de traitement de l'information à la mémoire sémantique.

ii Mémoire organisée de manière unitaire de Squire (Squire) :

Le modèle de (Squire and Zola 1996) distingue la mémoire déclarative ou explicite de la mémoire non déclarative ou implicite. Selon les auteurs, la mémoire déclarative serait plus flexible que la mémoire non déclarative. La première serait accessible par deux sous-systèmes d'apprentissage : la mémoire sémantique et épisodique. Elle serait accessible à la conscience et s'exprimerait par le langage, alors que la seconde serait plus encapsulée et inconsciente. Par conséquent, elle aurait moins accès aux systèmes qui ne sont pas impliqués dans l'apprentissage. D'autre part, les auteurs proposent de regrouper, en système parallèle, la mémoire des connaissances générales (de type sémantique) et spécifiques (de type épisodique) dans un système unique qui est la mémoire déclarative. De plus, ils considèrent que la mémoire épisodique constitue une porte d'entrée vers la mémoire sémantique. Finalement du point de vue anatomique, la mémoire déclarative dépend de l'interaction entre le lobe temporal et le diencéphale. Par conséquent, lors d'une atteinte de ces régions, les mémoires sémantique et épisodique seront perturbées (Squire 1998).

iii Modèle de Mishkin

(Mishkin, Suzuki et al. 1997) proposent un modèle hiérarchique et modulaire de la mémoire déclarative, tout en dissociant la mémoire épisodique de la mémoire des connaissances et des faits décontextualisés. Selon ces auteurs, le cortex périrhinal serait impliqué dans l'apprentissage d'informations isolées, décontextualisées, par conséquent notamment la mémoire sémantique, et le cortex parahippocampique traiterait les données spatiales. Ce modèle propose un traitement hiérarchique des informations entre les différents types de mémoires, et suggère une dissociation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Par conséquent, si la première est altérée, la deuxième peut être conservée. Dans cette hiérarchie, la mémoire épisodique tient une place plus haute dans la pyramide et par ce fait si la mémoire sémantique venait à être altérée, ceci entraînerait un déficit de la mémoire épisodique. Sur ce point, ce modèle rejoint donc le modèle de Tulving (2002).

3. La maladie d'Alzheimer

a. Généralités

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atrophie du cortex cérébral, une mort neuronale et une baisse significative de neurotransmetteurs, particulièrement de la production d'acétylcholine dans le noyau basal de Meynert. Sur le plan histologique, la pathologie est associée à une formation de plaques séniles et à une dégénérescence neurofibrillaire. Les plaques séniles sont formées de dépôt sphérique des substances amyloïdes. Elles occupent le domaine extracellulaire du tissu nerveux central et sont distribuées dans de larges zones du cerveau. Ces plaques se retrouvent plus particulièrement dans le cortex temporal interne et le néocortex. La dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'accumulation de filaments pathologiques dans le corps cellulaire et dans leurs extensions neuritiques. Contrairement aux plaques séniles qui se forment dans l'ensemble du cortex cérébral d'une manière diffuse, la dégénérescence neurofibrillaire envahit le tissu cérébral d'une manière hiérarchisée. Le phénomène apparaît en premier dans la région hippocampique, ensuite dans le système limbique puis dans le cortex temporal pour gagner les régions associatives (cortex préfrontal, et structures temporo-pariéto-occipitales). Finalement, l'atteinte s'étend à l'ensemble du cortex incluant certains noyaux sous-corticaux (Braak and Braak 1991). Comme pour de nombreuses maladies neurodégénératives, le diagnostic exact ne peut se faire que lors de l'autopsie du patient. Cette maladie est caractérisée par de nombreux troubles cognitifs. Les troubles mnésiques constituent le symptôme révélateur de la maladie.

b. Les troubles de la mémoire antérograde

Aujourd'hui, il est clairement établi que les troubles au niveau de l'encodage de nouvelles informations dans la DTA (Démence de Type Alzheimer) est un des signes cliniques précurseurs de la maladie d'Alzheimer. Les troubles cognitifs touchent ensuite la mémoire sémantique, le langage, les fonctions exécutives, la mémoire verbale à court terme et les capacités visuospatiales et visuoperceptives. Certains patients présentent des déficits prédominant dans la sphère visuospatiale, alors que d'autres présentent des déficits davantage dans la sphère attentionnelle ou sémantique (Perry 1999). Ainsi, la caractéristique principale de la maladie d'Alzheimer est qu'elle se définit par une amnésie antérograde importante, marquée

par des difficultés à effectuer de nouveaux apprentissages et par l'incapacité à se remémorer les événements quotidiens. L'amnésie antérograde empêche un rappel de souvenirs récents, en interdisant la réactualisation de ces souvenirs, ce qui explique le gradient temporel de l'atteinte mnésique dans cette maladie caractérisée par un moins bon rappel des souvenirs récents qu'anciens. Ainsi, la mémoire autobiographique des souvenirs anciens s'altère plus tardivement : les souvenirs récents sont difficiles à évoquer alors qu'il existe une relative préservation des faits anciens (Joubert et al. 2006). Finalement, il est important de noter que les troubles d'attention et la détérioration intellectuelle viendront compliquer la sémiologie et viendront perturber l'étude des fonctions mnésiques au point de la rendre impossible à un certain stade de la maladie.

c. Les troubles de la mémoire sémantique (MS) dans la DTA

Les troubles de la mémoire sont au centre de la classification de la maladie. Ils sont particulièrement marqués dans cette pathologie et illustrent le plus souvent les premiers symptômes. Cependant, toutes les composantes de la mémoire ne sont pas touchées de la même façon. Classiquement, les troubles mnésiques insidieux dans la DTA se traduisent par une atteinte initiale de la mémoire épisodique ainsi que des connaissances sémantiques, tandis que la mémoire implicite et la mémoire procédurale sont préservées beaucoup plus longtemps. Les perturbations de la mémoire sémantique jouent un rôle important dans la sémiologie de la démence de type Alzheimer (DTA). Cette détérioration affecte la reconnaissance des objets et des personnes familières, la compréhension des mots dans le langage parlé ainsi que la lecture. La mémoire sémantique est souvent touchée très tôt dans la maladie, même si ces troubles ne sont pas toujours détectés. L'ensemble de ces processus mentaux sont dépendants de l'accès aux informations stockées dans la mémoire sémantique (Chertkow and Bub 1990).

d. Instruments cliniques permettant un diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Les tests cliniques restent les éléments qui contribuent le plus au diagnostic précoce de la DTA. L'utilisation d'outils psychométriques évaluant les fonctions cognitives ou encore les activités de la vie quotidienne sont indispensables au diagnostic. Parmi les évaluations des fonctions cognitives, le Mini Mental State Examination (MMSE) constitue un outil de dépistage adapté évaluant de manière

rapide et générale les fonctions cognitives. Ce test permet l'évaluation de l'orientation spatiotemporelle, la mémoire à court terme, l'attention et la concentration, le calcul, les gnosies et les praxies (Folstein, Folstein et al. 1975). Les échelles d'évaluation des activités de la vie quotidienne, quant à elles, permettent de mesurer la perte d'autonomie du patient pour les activités de tous les jours. L'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living de Lawton et Brody) est généralement remplie à partir de l'interrogatoire d'un proche du patient (Lawton and Brody 1969). Les questions concernent l'habileté du patient à utiliser un téléphone ou utiliser les transports en commun ou encore la prise des médicaments. Sur le plan de l'évaluation neuropsychologique, une série de tests, tels que les tests de Fluence verbale (Cardebat, Doyon et al. 1990) ou encore le Trail Making Test (Reitan 1955) pour ne citer que quelques uns d'entre eux, permettront d'évaluer l'ensemble des fonctions cognitives. Le test du Grober et Bushke (Van der Linden, 2004) représente un des tests les plus utilisés en langue française pour évaluer la mémoire épisodique dans la MA. Ce test repose sur le principe de l'encodage (le sujet est invité à effectuer un traitement sémantique sur les mots qui lui sont présentés) et la spécificité de l'encodage (les indices fournis lors de la récupération sont les mêmes que lors de l'encodage) (Van der Linden and Juillerat 2004). Les performances déficitaires à ce test rencontrées dans la DTA témoignent de l'incapacité à enregistrer de nouvelles informations épisodiques, notamment sur la base d'un encodage sémantique (Eustache, Giffard et al. 2006).

4. Les atteintes sémantiques

Catégorie Spécifique. Des déficits de catégorie-spécificité ont fréquemment été observés chez des patients présentant des troubles sémantiques. La dissociation la plus connue dans la littérature concerne celle entre les objets biologiques (animaux, végétations, fruits, légumes) et les objets manufacturés (ustensiles, outils, meubles). Cependant, deux écoles de pensée s'opposent quant à l'interprétation de l'effet de catégorie-spécificité. Une première école propose que l'effet de catégorie-spécificité se traduit par une meilleure reconnaissance des objets manufacturés que celle des objets biologiques (Warrington and McCarthy 1983). Ces auteurs expliquent cette dissociation en émettant l'hypothèse selon laquelle les objets seraient structurés en mémoire sur la base de deux propriétés distinctes : « perceptuelles » (ou sensorielles) et « fonctionnelles ». Selon cette théorie, les objets naturels seraient davantage

organisés à partir des propriétés sensorielles alors que les objets manufacturés seraient plus organisés sur la base de propriétés fonctionnelles. La mémoire sémantique serait donc organisée selon le type de caractéristiques ou traits sémantiques propres à chaque entité.

Une deuxième école de pensée (Gonnerman, Andersen et al. 1997) ne donne pas l'avantage aux objets manufacturés dans l'effet de catégorie-spécificité sémantique. Au contraire, l'avantage serait plus marqué pour les objets biologiques lors des stades débutants de la maladie. Toutefois, Gonnerman et al. (1997) s'accordent à dire que l'identification sémantique serait fondée sur la base de traits « perceptuels et fonctionnels ». Ces traits seraient à la fois inter-corrélés et distincts. Les objets manufacturés se distingueraient plus par des traits fonctionnels distincts, alors que les objets naturels se distingueraient entre eux par des traits perceptuels inter-corrélés. La présence de fortes inter-corrélations parmi les objets naturels, compenserait pour la perte de certaines connections cérébrales, dues à la pathologie. Ce phénomène pourrait être maintenu jusqu'à un seuil critique, à partir duquel la multiplicité des lésions n'autoriserait plus cette compensation. De plus, cet équilibre serait très faible pour les objets manufacturés, et une lésion isolerait, alors, progressivement de plus en plus d'exemplaires d'objets. Finalement, les auteurs s'accordent pour dire que les attributs des objets naturels seraient plus corrélés entre eux que ceux des objets manufacturés.

Afin d'étudier les deux modèles présentés plus haut, Garrard et al. (2001) ont procédé à une étude longitudinale. Ils ont posé deux hypothèses. La première hypothèse propose une dégradation initiale des objets manufacturés suivis, avec la progression de la maladie, par une détérioration des connaissances touchant les objets biologiques. La deuxième hypothèse est en faveur d'un modèle opposé, qui propose une dégradation des objets biologiques suivis par les objets manufacturés avec l'avancée de la pathologie. Leurs résultats ont finalement corroboré l'hypothèse de Warrington & Shallice (1984), selon laquelle les objets biologiques et les objets manufacturés sont affectés durant les stades débutant de la maladie. Cependant, leur étude est en faveur de la deuxième hypothèse, selon laquelle l'atteinte des objets biologiques précède celle des objets manufacturés.

L'anomie. Ainsi, un grand nombre d'études ont clairement démontré l'existence de troubles sémantiques dans la DTA. Une des autres caractéristiques cliniques dans la DTA est le manque du mot important. L'anomie est très présente chez les patients DTA en comparaison avec les autres troubles du langage. Ce trouble de la dénomination peut provenir de différentes perturbations, soit un trouble de l'accès lexical, soit une perturbation centrale des représentations sémantiques qui provoque une dégradation des concepts eux-mêmes. Afin d'étudier le phénomène de l'anomie dans la DTA, Chertkow et al. (1990) ont utilisé trois sortes de tests sémantiques. Sur la base de leurs résultats, ils sont arrivés à la conclusion que la perte sémantique s'exprime de manière hiérarchique, avec un maintien de connaissances relatives aux catégories super-ordonnées (un chien est un animal). La dégradation des connaissances commencerait par les informations particulières (propriétés ou attributs) pour toucher ensuite les informations plus générales (catégorielle, ou un chien possède une queue). Cette évolution, selon cet auteur, est due à une combinaison du trouble de l'accès lexical et d'une perturbation sémantique centrale. Dans une autre étude, Zannino et al. (2007) utilisèrent un test composé de dessins et de photographies d'objets, afin d'identifier quelle catégorie serait touchée en premier lors de la maladie d'Alzheimer. Ils ont prouvé que le manque du mot touchait plus spécifiquement les objets biologiques que les objets manufacturés.

Le problème d'anomie ne touche pas uniquement les objets. Il est clairement établi que les patients au stade débutant de la DTA éprouvent également des difficultés au niveau de la dénomination des noms propres et notamment des personnes célèbres (Hodges, Salmon et al. 1993; Greene and Hodges 1996; Delazer, Semenza et al. 2003). Selon ces mêmes auteurs, tous les systèmes (reconnaissance, identification et dénomination) utilisés pour l'accès lexical sont touchés. Les malades peuvent également souffrir des troubles tels que l'aphasie ou difficulté à exprimer leur pensée oralement; l'apraxie ou incapacité d'exécuter des mouvements coordonnés; l'agnosie ou trouble de reconnaissance et d'interprétation des objets familiers et encore de prosopagnosie ou trouble de reconnaissance des visages (Joubert, Felician et al. 2003; Snowden, Thompson et al. 2004). Ce dernier pourrait être impliqué dans l'effet d'anomie, étant donné que la personne ne serait plus capable de reconnaître un visage. Cependant le lien précis entre la prosopagnosie et la mémoire sémantique reste difficile à démontrer.

D'un point de vu anatomique, Estevez-Gonzalez et al. (2004), grâce à une étude faite sur des sujets souffrants de troubles légers de la cognition et de DTA, suggèrent qu'un circuit spécifique au sein du lobe temporal impliqué dans la reconnaissance, l'identification et la dénomination des personnes célèbres serait atteint dans les stades premiers de la maladie. Cette atteinte du lobe temporal provoquerait un manque du nom. Finalement, la reconnaissance des personnes célèbres deviendrait de plus en plus difficile avec la progression de la maladie, impliquant une progression de la détérioration corticale. L'objectif de ce projet sera de déterminer si le manque du mot en dénomination chez les DTA reflète des difficultés d'accès aux mots, des troubles de la compréhension des ces mots, ou une combinaison des deux.

Entités génériques vs. uniques. Certaines études récentes (Graham, Becker et al. 1997; Thompson, Graham et al. 2002; Vogel, Gade et al. 2005), plutôt que de s'intéresser uniquement à la reconnaissance des objets, ont étudié les éventuelles différences dans la DTA entre la reconnaissance des objets et celle d'entités uniques, telles les personnes célèbres. Les résultats ont montré que la reconnaissance des personnes célèbres semblait plus touchée en début de DTA que celle d'objets communs. Selon Estevez-Gonzalez et al. (2004), le fait que certaines régions cérébrales spécifiques, en particulier le lobe temporal antérieur, et le cortex entorhinal, soient touchées dans le stade préclinique de la maladie expliquerait les moins bonnes performances sémantiques pour les personnes célèbres que pour les objets communs. Une entité unique possède des particularités lexicales et sémantiques qui lui sont spécifiques (e.g. Marilyn Monroe), tandis que les entités non-uniques possèdent une multitude de particularités qui sont partagées par les membres de cette même catégorie (e.g. un chien). Les entités uniques partageant moins de traits spécifiques sont plus à risque d'être touchées lors d'une dégénérescence neuronale. Du point de vue anatomique, les lobes temporaux seraient des endroits stratégiques pour la récupération de détails sémantiques reliés à des individus; notre objectif sera de déterminer si les entités uniques sont affectées davantage sur le plan sémantique que les entités non-uniques ou génériques, dans une population de personnes DTA.

La modalité. Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'effet de la modalité de présentation sur l'atteinte sémantique, bien qu'une des caractéristiques des

troubles sémantiques soit son caractère amodal. L'information sémantique serait atteinte quel que soit le style de présentation (visuel, auditif, tactile ou verbal). Bruce and Young (1986) illustrent le fait qu'il existe une différence dans le premier stade de la reconnaissance d'un mot ou d'une image. Lorsqu'un mot est dévoilé, il est reconnu comme un stimulus orthographique, et les traits distincts sont uniquement limités à un ensemble de lettres. D'un autre côté, la présentation de l'image d'un objet fait appel aux traits visuels de la forme spécifique de l'objet (un chien a quatre pattes). Ce modèle a été repris par la suite, par Chertkow et al. (1990) qui proposent un lien entre la capacité de nommer un item et la quantité d'informations sémantiques produites sur ce même item. Selon ces auteurs, la détérioration de données sémantiques provoquerait alors une rupture de l'habilité à nommer une image. Finalement, les auteurs ont démontré que les images et les mots activaient une représentation sémantique commune, et que la quantité d'informations physiques sémantiques correctement fournies dépendait de l'habilité à nommer une image. Hajilou and Done (2007) ont tenté de distinguer les aspects structuraux (perceptifs) et sémantiques de la reconnaissance d'objets. Pour ce faire, ces derniers ont proposé une comparaison d'images complètes et incomplètes ou encore une reconnaissance d'objets. Les patients devaient comparer des images complètes et incomplètes d'objets et dire si les images présentées étaient réalistes. Leurs résultats ont montré que les connaissances sur les aspects structuraux et sémantiques des objets pourraient être touchés de façon différente dans la DTA (Done and Hajilou 2005). Dans ce travail, nous nous proposons d'évaluer l'intégrité des connaissances sémantiques chez les patients Alzheimer au regard de modalités visuelle et auditivo-verbale. Dans ce contexte spécifique, notre objectif sera de déterminer si les réponses données lors de la présentation de photographies (modalité visuelle) sont les mêmes que lors de la présentation des noms (modalité auditivo-verbale).

Troubles d'accès vs. dégradation centrale du stock sémantique. Les déficits sémantiques observés dans la DTA ont été interprétés de deux façons. La première interprétation est que les troubles sémantiques dans la DTA pourraient être le reflet d'une détérioration de l'organisation et de la structure du système sémantique. Le stock sémantique se détériorerait progressivement avec l'avancée de la maladie (Estevez-Gonzalez, Garcia-Sanchez et al. 2004; Vogel, Gade et al. 2005). Une seconde interprétation avance un déficit de l'accès aux connaissances sémantiques

contenues au sein du stock sémantique. Dans ce cas, les informations seraient intactes, mais le patient serait incapable d'y accéder volontairement. Aujourd'hui, les données convergent vers l'hypothèse selon laquelle il existerait une rupture au niveau de la structure de la mémoire sémantique plutôt qu'un trouble de l'accès (Chertkow and Bub 1990). Dans le cas d'un déficit de stockage, les performances devraient être affaiblies dans l'ensemble des épreuves (Hodges and Patterson 1995). En revanche, s'il s'agit d'un déficit d'accès aux connaissances sémantiques, une variabilité des performances devrait être observée entre les différentes épreuves (Ober and Shenaut 1988; Ober, Shenaut et al. 1991). Notre dernier objectif enfin, sera d'essayer de contribuer à préciser la nature des troubles sémantiques des patients DTA.

Objectifs et hypothèses

II Objectifs spécifiques et hypothèses

1. Objectifs :

L'objectif principal de ce projet est de mieux documenter la nature des troubles sémantiques dans le stade premier de la DTA. Plus spécifiquement, l'objectif de ce projet est de déterminer (i) si les troubles de la dénomination observés au début sont associés à une détérioration sémantique des concepts ne pouvant pas être nommés; (ii) si les perturbations sémantiques affectent différemment la reconnaissance des objets communs et des personnes célèbres; (iii) si les troubles sémantiques sont similaires à travers la modalité de présentation (visuelle et verbale). Finalement, le dernier objectif du projet est (iv) de déterminer si les troubles sémantiques reflètent plutôt un trouble d'accès (Nebes and Halligan 1995) ou un trouble sémantique central (Chertkow, Bub et al. 1994; Hodges and Patterson 1995).

2. Hypothèses :

Nous nous attendons à voir chez nos patients:

- a. Premièrement, la performance dans l'ensemble des épreuves sémantiques seront significativement déficitaires chez les participants DTA relativement aux sujets contrôles;
- b. Le manque du mot en dénomination d'images chez les DTA devrait refléter à la fois un trouble d'accès aux représentations lexico-phonologiques des mots et une atteinte des connaissances sémantiques sur les concepts qu'évoquent ces mots;
- c. Les connaissances sur les entités uniques (personnes célèbres) seront davantage affectées sur le plan sémantique que les connaissances sur les entités non-unes (objets) chez les DTA; et
- d. Les déficits sémantiques devraient être observés autant à partir de la présentation de photographies qu'à partir de la présentation auditivo-verbale, témoignant ainsi d'un déficit multimodal;
- e. La nature des troubles sémantiques des patients DTA débutants devraient être de nature centrale plutôt que refléter des troubles d'accès.

Méthodologie

III Méthodologie :

1. Participants

Deux groupes de sujets ont participé à cette étude : quinze sujets ayant eu un diagnostic de démence de type Alzheimer (DTA) dans le stade débutant et quinze sujets contrôles appariés en termes d'âge et de niveau de scolarité.

Le premier groupe de participants est constitué de quinze patients DTA, neuf femmes et six hommes dont la moyenne d'âge est de 73,9 ans et obtenant un score moyen de 22,1 sur 30 au MMSE (Mini Mental State Examination). Le recrutement des sujets a été réalisé grâce à l'aide des médecins (neurologues, gériatres) de la clinique de cognition de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM) et de la clinique de mémoire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR). Le diagnostic de démence de type d'Alzheimer a été établi d'après les critères NINCDS-ADRA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related disorder Association) de (McKhann, Drachman et al. 1984). Le deuxième groupe, apparié avec les DTA sur le plan de l'âge et du niveau d'éducation formelle (nombre d'années de scolarité), est constitué de quinze sujets âgés sains, dont la moyenne d'âge est de 73,3 ans et obtenant un score moyen de 27,7 sur 30 au MMSE. Ces sujets ont été recrutés par le biais d'annonces affichées à l'IUGM ou dans les journaux locaux.

Pour être inclus dans l'étude, tous les sujets devaient rencontrer les critères suivants : (a) être âgés entre 50 et 85 ans, (b) être francophones, (c) avoir vécu au Québec pendant au moins 40 ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : (a) avoir eu d'autres antécédents neurologiques; (b) avoir eu des troubles psychiatrique sévères, (c) avoir eu une histoire d'abus d'alcool ou de substances; (d) avoir eu une anesthésie dans les 6 derniers mois.

2. Mesures Neuropsychologiques

Tous les sujets, DTA et contrôles, ont été soumis à des tests neuropsychologiques standard permettant d'apprécier leur niveau de fonctionnement cognitif global. Cette évaluation comprend une série de tests neuropsychologiques qui estiment l'ensemble des domaines de la cognition.

3. Batterie sémantique

Cette batterie de tests permet d'évaluer les connaissances sémantiques des sujets DTA ainsi que contrôles sur : (a) les objets (outils, ustensiles, animaux) et (b) les personnes célèbres (acteurs, chanteurs, figures politiques, sportifs).

Le protocole expérimental des objets et personnes célèbres se divise en deux parties : photographie et mot. Les objets ainsi que les personnes célèbres sont présentés, lors de la première rencontre, sous la forme d'une photographie, et sous la forme d'un mot lors de la seconde rencontre. Ce protocole consiste à vérifier les connaissances sur les mêmes concepts auxquels on accède via diverses modalités (photographie et mot), permettant ainsi de confirmer l'atteinte du système sémantique et d'exclure des troubles cognitifs de nature instrumentale. Dans la première partie, 40 photographies d'objets sont présentées successivement sur un écran d'ordinateur de manière aléatoire avec le logiciel de présentation E-Prime v1.1 (Psychology Software Tools Pittsburg, PA) permettant ainsi d'enregistrer les réponses des sujets. Pour chaque photographie, le participant doit en premier nommer l'image, puis ensuite répondre à une série de 4 questions qui portent sur les attributs sémantiques de chaque image. La première question porte sur les attributs catégoriels de l'image (e.g. est ce que cet animal peut être domestiqué?), la deuxième question porte sur les attributs structuraux visuels (e.g. est ce que cet animal a une queue), la troisième et quatrième question portent sur les attributs fonctionnels (e.g. est ce que cet animal produit du lait?). Ces questions permettent ainsi de vérifier l'intégrité de certains attributs sémantiques spécifiques propres à chaque concept.

Suite à la présentation des images d'objets, une série de 30 photographies de personnes célèbres sont présentées de manière analogue. Le sujet doit d'abord nommer la personne présentée sur l'écran et répondre à une série de questions portant sur des connaissances biographiques/sémantiques relatives à cette personne. La première question porte sur la profession (e.g. est-ce un peintre très connu?), la deuxième question porte sur la nationalité (e.g. est-ce que cette personne est d'origine allemande?), la troisième et quatrième question portent sur des éléments biographiques spécifiques à la personne (e.g. est ce que cette personne a développé la théorie de la relativité?) et la cinquième question porte sur la chronologie (e.g. est il devenu connu dans les années 1970?).

Lors de la deuxième évaluation, qui a lieu deux semaines plus tard, les mêmes objets et personnes célèbres sont présentés au sujet, mais cette fois sous forme auditivo-verbale. Le sujet doit répondre aux mêmes questions que lors de la première évaluation, mais à partir de la présentation à voix haute du nom plutôt que de la photographie. L'ensemble des questions sont posées en mode de reconnaissance sémantique, nécessitant uniquement des réponses de type oui/non, ceci afin de limiter les difficultés liées aux processus de recherche active en mémoire.

Article

Montréal, le 14 mars 2007

Madame Rachel Goldstein


Objet : Autorisation de déposer votre mémoire de maîtrise sous forme d'articles

Madame Goldstein,

Suite à votre demande, j'ai le plaisir de vous autoriser à présenter votre mémoire de maîtrise sous forme d'articles. Il est entendu que vous devrez vous soumettre aux conditions minimales de dépôt décrites dans le «Guide de présentation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat», édition de mars 2001. Ce document est disponible sur le site de la FES. Vous pouvez également vous le procurer à la Librairie de l'Université de Montréal.

Cependant, afin de respecter la loi canadienne sur les droits d'auteurs, vous devrez, au moment du dépôt de votre mémoire, remettre, avec les formulaires de reproduction et diffusion dûment complétés et signés, les déclarations écrites de tous les coauteurs des articles inclus dans votre mémoire autorisant la reproduction et la diffusion de votre mémoire de maîtrise.

Veuillez agréer, Madame Goldstein, l'expression de mes sentiments les meilleurs.



John Francis Kalaska, Ph.D.
Responsable des études supérieures
Programme de Sciences neurologiques

c.c. : Franco Lepore
Sven Joubert
Sylvie Durocher

Accord des coauteurs :

Rachel Goldstein

Département de Physiologie

Faculté de médecine, Université de Montréal

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en Sciences Neurologiques, programme (2-530-1-0)

Titre de l'article en phase finale de préparation

Evaluation of semantic knowledge about objects and people in the early stage of Alzheimer's disease

Rachel Goldstein^{1,2} M.Sc., Franco Lepore³ Ph.D., Celine Chayer^{4,5} M.D., FRCPC, Marie-Jeanne Kergoat^{2,4} M.D., FRCPC, Sven Joubert^{2,3} Ph.D.

1Département de Physiologie, Université de Montréal, Québec, Canada

2Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Québec, Canada

3Département de psychologie et CERNEC, Université de Montréal, Québec, Canada

4Clinique externe de cognition de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM), Montréal, Québec, Canada

5Clinique de la mémoire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
6. Département de Médecine, Université de Montréal, Qc, Canada

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Rachel Goldstein inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre « Évaluation des connaissances sémantiques concernant les objets et les personnes célèbres au stade précoce de la maladie d'Alzheimer »

Docteur Franco Lepore

Docteur Céline Chayer

Docteur Marie-Jeanne Kergoat

Docteur Sven Joubert

Evaluation of semantic knowledge about objects and people in the early stage of Alzheimer's disease

**Rachel Goldstein^{1,2} M.Sc., Franco Lepore³ Ph.D., Celine Chayer^{4,5,6} M.D.,
FRCPC, Marie-Jeanne Kergoat^{2,4} M.D., FRCPC, Sven Joubert^{2,3} Ph.D.**

¹Département de Physiologie, Université de Montréal, Quebec, Canada

²Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM),
Quebec, Canada

³Département de psychologie et CERNEC, Université de Montréal, Quebec, Canada

⁴Clinique externe de cognition de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal
(IUGM), Montréal, Quebec, Canada

⁵Clinique de la mémoire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

⁶Département de médecine, Université de Montréal, Québec, Canada

Correspondence should be sent to: Rachel Goldstein, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), 4565 chemin Queen-Mary, H3W 1W5, Montréal (Quebec), Canada. Tel: (514) 340-3540, ext.4700; Fax : (514) 340-3548. Email: [REDACTED]

Summary

Category-specific semantic impairments have been widely documented in Alzheimer's disease (AD), but little is known about the function of other domains of semantic knowledge in the disease. The purpose of this study was to further characterize the nature of the semantic breakdown in mild AD patients by comparing object-based vs person-based semantic knowledge, using a novel battery of semantic memory based on recognition. A second goal of this study was to further investigate the nature of the anomia in mild AD, as well as the role of the modality (visual or verbal) in the presentation of semantic impairments in AD. Contrarily to many semantic memory tasks that require free recall, stimuli presented in this study were based on semantic recognition and did not require effortful retrieval of semantic information. Results indicate that all domain of semantic memory were impaired but that anomia and semantic knowledge about famous people was disproportionately impaired with respect to common objects. Finally, results suggest that greater difficulties to name and recognize famous people than objects in AD cannot be attributed to task difficulty, but rather suggest that person-based semantic knowledge is significantly more vulnerable to semantic breakdown in the early stage of AD.

Key words : Alzheimer's disease; neuropsychology; semantic memory; famous people; objects

Short title: semantic memory impairments in early AD

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a progressive disease characterized by an insidious and progressive breakdown of memory and other cognitive functions. Although the nature of the memory breakdown in AD has been extensively documented, there is still debate concerning the staging of the breakdown of the different memory components. While episodic memory impairment is typically the earliest clinical feature associated with AD, several studies have recently indicated that semantic impairment may also occur very early in the disease, sometimes even before clinical diagnosis of the disease is firmly established (Estevez-Gonzalez, Garcia-Sanchez et al. 2004; Vogel, Gade et al. 2005). Semantic memory contains the permanent representations of our knowledge of concepts, of words and their meanings, and is the essence of our knowledge about the world. Semantic knowledge reflects our knowledge about objects and their attributes, famous persons and famous public events, language and general relations between concepts (associations). During neuropsychological evaluation of patients suffering from AD, this degraded loss of knowledge becomes apparent through specific semantic memory tests, including tests that allow assessing a person's ability to name and identify pictures of common objects and famous people (Thompson, Graham et al. 2002).

Category specific semantic impairments in AD. It has been observed that AD population was also suffering of a category specific semantic impairment, which means that there is a specific impairment and a preservation of semantic information. One of the first studies to document category specific semantic impairment in a group who suffered from herpes simplex encephalitis was carried out by Warrington et al. 1984 (Warrington and Shallice 1984). The author investigated three categories

of objects: Animals, food and inanimate objects. Patients showed a selective impairment for biological objects and were relatively well preserved for man-made objects. Several other studies documenting a category specific impairment more pronounced for living entities have been published (Whatmough, Chertkow et al. 2003; Zannino, Perri et al. 2006) (Whatmough et al 2003, Zanino et al. 2006). Caramazza & Shelton (1998) suggested that category-specific impairments could be explained by the fact that different categories of objects were subserved by distinct neural networks reflecting evolutionary differences, and that certain categories of objects could be impaired to a greater extent than others due to damage to underlying brain regions. To study the first degradation of the category- specific impairment, Garrard et al (2001) (Garrard, Lambon Ralph et al. 2001) investigated two longitudinal dimensions of category-specific semantic deficits in AD. The first model predicts advantage in mild AD for nonliving entities. But at a later stage of the disease, advantage will gradually change in benefice of the living domain. The second model proposed an advantage for the living entities at an early stage of the disease, and with the growth of the pathology, the advantage turns to the non-living entities. These two contexts of progressive impairment predict that the direction of the impairment should change at some stage during the course of the disease. Results show that none of the predicted model emerged. Indeed they found that while the increasing of the disease, non living advantaged remained. The interpretation of these findings is that the temporal neocortical regions, which are a key of living representation concepts, are important in the representation of living concepts, and that this area is damaged in AD. However, category impaired may differ from a study to another. Gonnerman *et al.* (1997) (Gonnerman, Andersen et al. 1997) rejected the idea that specific difficulties in recognizing certain categories of

knowledge reflected the spread of neuropathological lesions to different specialized anatomical regions, which are known to follow a precise evolution in AD (Braak and Braak 1991) (Braak & Braak 1991). Instead, Gonnerman et al. (1997) (Gonnerman, Andersen et al. 1997) proposed that the cognitive structure of representations in the semantic network will make certain categories of knowledge more vulnerable to the initial negative effects of the disease. The authors suggested that there is a preferential impairment of different types of semantic features: living entities rely more heavily on perceptual features while artefacts rely to a greater extent on functional features, yet all features are interconnected in a single network. The redundancy of connections between highly intercorrelated features of biological entities protects items within this class from loss, but with increasing damage during the course of the disease, these same characteristics intrinsic to an entire category becoming unavailable. The authors suggest that biological objects have a larger network than artefacts, and thus that artefacts could be the first category to be impaired in AD. Even if the population of AD patients was small in this study ($n < 6$), this interpretation is novel and differs from traditional accounts which assume that recognition of biological entities occurs before that of artefacts.

It is worth specifying at this point that the vast majority of studies investigating the nature of semantic breakdown in AD have focused on knowledge about living and non-living objects. A few studies have investigated knowledge about famous people in AD. Vogel et al. (2004) (Vogel, Gade et al. 2005) for instance suggested that a task of famous face identification is sensitive to early decline in the preclinical phase of AD. Green and Hodges (1996) (Greene and Hodges 1996) suggested that face recognition units, name recognition unit, semantic and post semantic processing are all affected by AD, and that these units are undermined by different regions

within the temporal lobe. Very few studies, however, have systematically compared object-based versus person based semantic knowledge in early AD. In one study, early AD patients were administered an Object naming test (the Graded Naming Test) and a Famous faces test (the Graded Faces Test). DAT patients were impaired on both tests but showed an advantage for naming objects over faces (Thompson, Graham et al. 2002) (Thompson et al., 2002). It is possible that famous people, which are unique entities, are more vulnerable to semantic impairment than objects that are non-unique entities. A unique entity has its own lexical and semantic particularity, and these properties are not shared by other members of the same category (e.g., Marilyn Monroe died of a mysterious death). In the opposite the non-unique entity shares multiple particularities or attributes (e.g., all cats are four legged animals, meow, and see in the dark); they are sharing greater interconnected features with the same category members.

The first aim of this paper will thus be to investigate the ability of AD patients in the early stage to name and provide semantic information about objects and famous people using strictly controlled stimuli. The purpose will be to determine if anomia and semantic knowledge about famous people is disproportionately impaired in comparison with that of common objects in mild AD.

Anomia in AD. One fundamental question is whether semantic impairment in early AD reflects a central degradation of semantic representations, or whether it reflects a more generalized disruption of organisation which impedes access to structurally intact representations. Chertkow et al. (1990) (Chertkow and Bub 1990) for instance argued for gradual deterioration of the organization and content of semantic memory over the course of the disease. The authors demonstrated that AD patients

demonstrated marked difficulty to match specific words depicting words and animals to corresponding pictures in the presence of semantically related distracters, despite excellent ability to match words to pictures in the presence of unrelated distracters. Using three measurements of semantic impairment, Chertkow et al. (1990) (Chertkow and Bub 1990) showed that there were two probable sources for the marked impairment of verbal fluency, deterioration within the semantic system itself, and disruption at the level of semantic search. They also proposed that in a semantic cueing and priming task, AD patients demonstrated a loss of detailed subordinate semantic knowledge about objects on probe questions (e.g. a dog has a tail), but preservation of superordinate knowledge for the same items (e.g. a dog is an animal). Based on all these tests, the authors suggested that anomia in AD can originate from a number of different functional disturbances combining lexical retrieval and central semantic disturbances.

Anomia for proper names is one of the earliest symptoms of AD. It may reflect a loss of stored semantic knowledge about the identity of familiar people, but this may not be the only explanation, as other post-semantic deficits such as accessing the phonological representation of proper names may also contribute to this anomia. In their study, Delazer *et al.* (2003) (Delazer, Semenza et al. 2003) investigated the evolution of the anomia in AD and MCI patients as well as in a control population. Semantic knowledge was tested using specific questions regarding biographic information about famous persons. The contribution of post-semantic factors was studied through the nature of the frequently-occurring tips of the tongue and their sensitivity to phonological cueing. It appears from this study that AD patients were not sensitive to phonological cueing when they had to name famous people from their photographs, suggesting deterioration of underlying phonological

representations. But in several instances, patients were able to retrieve a name if the first name was cued and were also able to identify the name among distracter names in a multiple choice task. In summary, some AD patients answered correctly to semantic questions about famous people and chose the appropriate name among a series of other semantically related famous people, suggesting that deficits may be attributed to post-semantic processes. The first objective of this study of this paper will thus be to further examine the issue of anomia in mild AD by exploring the relation between the ability to name pictures of common objects and famous people, on the one hand, and by investigating the relation between naming impairments and the integrity of the underlying semantic knowledge about the concepts to be named. In other words, this study will determine if picture naming impairments in mild AD are associated with impairments at the semantic level of the concepts represented in the pictures.

Modality of presentation. Semantic breakdown can be defined by the fact that it is amodal, that the comprehension of the same concepts is affected similarly across different modalities. Yet, very few studies have addressed the question of knowing if the recognition and identification is affected similarly across different modalities (e.g. visual and auditory-verbal modalities). Using a number of neuropsychological tests assessing semantic memory, Chertkow et al. (1990) (Chertkow and Bub 1990) proposed to separate the semantic system for words, which are acquired through the verbal domain, from the pictures system, which are acquired through the visual domain. The authors also proposed a relation between the ability to name a picture and the ability to produce physical semantic information (e.g. Marilyn Monroe had blond hair). According to Chertkow et al. the deterioration of detailed conceptual

knowledge of items appears to disrupt the ability to name that item. Hodges et al. (1996) (Hodges, Patterson et al. 1996) also examined whether the quality of information provided in response to the word or the picture was different. They showed that pictures and words activated common semantic representations and that the quantity of correct physical semantic information was dependent on the ability to name or not the object. More recently, Done et Hajilou (2005) (Done and Hajilou 2005) investigated whether degraded structural descriptions contribute to visual object naming difficulty in AD by using degraded words as well as pictures. They suggested that a degradation of structural descriptions of objects occurred in addition to any degradation that might occur for semantic representations. They concluded that deficits in the visual modality may lead to the anomia observed in AD. Anomia in AD could arise from degraded representations in either, or both, the structural description system and the semantic system. Impaired structural descriptions of objects (e.g., pre-semantic representation of an object within the visual perceptual system), when combined with degraded semantic representations produce anomia in mild early stage AD. This issue is particularly important in AD considering that classical picture naming difficulties found in AD may be due at least in part to visuoperceptual or visuospatial disturbances. Recent studies indicate that even in early phases, AD patients may find difficult to perform visually mediated tasks (Garrard et al., 1996; Green and Hodges, 2005; Done and Hijula, 2005). Only few studies proposed a model comparing objects and famous people. Using a famous faces and names tests, Green and Hodges (1996) (Greene and Hodges 1996) proposed that person based knowledge seems to rely on a common pool of semantic knowledge that can be accessed both from faces and names.

The third aim of this project is thus to compare the ability of early AD patients to identify (e.g. provide semantic information) about objects and famous people in both the visual and auditory-verbal modalities, upon presentation of pictures and names. This is to determine if access to the fund of semantic knowledge in early AD is impaired equally across different sensory modalities for the same concepts. Alternatively, identification of concepts from their photographs may be impaired to a greater extent than identification of these same concepts from their names, due to combined early visuoperceptual processes and semantic impairments. We support the latter hypothesis.

In summary, the aim of study is thus threefold. Our first objective is to establish the extent of semantic breakdown as a function of domain of knowledge (common objects vs. famous persons), which is very poorly documented despite much literature on man-made vs. biological objects. More precisely, the second aim of this study is to determine if person-based semantic knowledge is affected to a greater extent than more general knowledge. This part of the study is to further investigate the nature of the anomia and establish more precisely the correspondence between naming difficulties and comprehension of underlying concepts. This study will thus shed light on whether anomia in early AD results from lexical retrieval difficulties, breakdown of underlying conceptual knowledge or both. Our hypothesis is that it results from a combination of both. Finally, the third objective of this study is to determine whether access to semantic knowledge is impaired differently upon presentation of photographs or names of objects and famous people.

The current study investigates these questions using a newly developed battery of test that evaluate naming and identification (e.g. semantic questions) common objects and famous persons upon visual (picture) and auditory (verbal) presentation.

Contrary to other semantic tests which require more effort including active retrieval strategies of information in memory, our stimuli are based on a semantic recognition task (yes/no questions), which facilitates access to this knowledge and reduces the demands exerted upon executive functions required to access that information.

Methods:

Subjects. Two groups participated to this study: (i) 15 patients with a confirmed diagnosis of Alzheimer's disease (mean age = 73,9 years, s.d. = 6,7; mean education = 13,2 years, s.d. = 4,0; mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score = 22,13; s.d. = 2.75), and (ii) 15 normal control subjects (mean age = 73,3 years, s.d. = 7,8; mean education = 14,0 years, s.d. = 4,7; mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score = 27,73; s.d. = 1.39). Patients and controls with a history of known or suspected transient cerebral ischemia event or stroke, head injury, alcoholism, substance abuse, current or past major depression, or major medical and neurological illness were excluded. Participants were all native right-handed French speakers. In addition, in order to balance for cultural differences that may account for variations of performance on the semantic memory battery test, only those participants who had lived at least the past 40 years in Quebec were selected. This was mainly due to the fact that semantic tests are very sensitive to culture, and that many of the famous people were local political and sports figures who had been famous in Quebec. Written informed consent was obtained from all participants or care-givers. The study was approved by the ethics committee of the Institut Universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM) and all participants gave informed consent to participate to the study. AD subjects were recruited at the local memory clinic (Clinique de cognition de l'IUGM) and at the Clinique de mémoire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont

(Montreal, Canada). All patients had received a diagnosis of probable dementia of the Alzheimer's type by the NINCDS-ADRSA criteria (McKhann *et al.*, 1984) (McKhann, Drachman *et al.* 1984). Subjects showed not other evidence of neurological disease on neurological exam. The AD patients were all mildly demented with mini-mental state examination (MMSE) scores >17. The control group consisted of 15 healthy elderly volunteers, matched to the patient group for age and level of education. Recruitment of healthy seniors was done by posted advertisements and by word of mouth.

Neuropsychological evaluation

Table 1 presents demographic data and MMSE scores as well as results of the neuropsychological evaluation. Groups did not differ on age ($F(2,28) = 0.343$; $p=0.563$) and education ($F(2,28) = 0.29$; $p=0.866$). As expected, MMSE scores (Folstein *et al.* 1975) (Folstein, Folstein *et al.* 1975) were different ($F(2,28) = 11.7$; $p<0.01$). In addition to routine neurological examination, all patients received routine neuropsychological tests before carrying out the semantic evaluation aimed at further documenting their cognitive profile: Tests of language included the Boston Naming Test (short form 15 items) (Calero *et al.* 2002) (Calero, Arnedo *et al.* 2002) as well as verbal and category fluency (letter P and animals) (Cardebat *et al.*, 1990) (Cardebat, Doyon *et al.* 1990). Tests of memory included the Grober & Buschke Test (Van der Linden *et al.*, 2004) (Van der Linden and Juillerat 2004), immediate and delayed recall of the Rey-Osterrieth Figure (Rey *et al.*, 1960) , and the digit span subtest of the WMS-III (Wechsler *et al.* 2001) . Tests of executive functions included the Trail Making test, part A and B (Reitan *et al.* 1955) (Reitan 1955), the Stroop-Victoria test (Regard *et al.*, 1981) ; visuoperceptual and visuospatial abilities were assessed using

the Letter detection subtest of the Visual and Object Space Perception battery (Warrington & James, 1991) , the Benton line orientation test (Benton et al. 1994).

Experimental design (evaluation of semantic memory)

The status of semantic memory was investigated using a novel battery of semantic memory test recently devised by Sven Joubert and Francine Fontaine (unpublished data). The battery is computerized and stimuli are presented using E-Prime software (v1.1, PST Inc, PA, USA). Responses were provided on a keyboard, and errors rates and reaction times were measured. Responses were not time-limited. Stimuli were semi-randomly mixed and presented consecutively until a response was provided. Stimuli were presented on a computer screen, and once the response of participants had been recorded, the experimenter initiated the presentation of the next item or question. Data were processed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS 14.0).

Procedure

Participants carried out the semantic memory protocol during two separate evaluations that took place two weeks apart. During the first evaluation, which assessed semantic memory in the visual modality, participants were asked to name and answer semantically-based questions about 1) a series of 40 photographs of common objects (20 man-made objects and 20 animals) and 2) a series of 30 photographs of famous people. Half of the AD participants and half of the control participants identified 1) the photographs of objects and 2) the photographs of famous people, while the other half of AD and control participants followed the reverse order. During the second evaluation that took place two weeks later, the

same stimuli were presented to the participants in the same order, but this time upon verbal presentation of the names (each name appeared on the computer screen and was simultaneously pronounced aloud by the experimenter). This second evaluation was carried out to assess the integrity of the semantic system and to determine if participants responded consistently to identical concepts presented in different modalities. Names of objects and famous people were always presented during the 2nd evaluation so that participants would not see the names of objects and people before they had to name the photographs of these stimuli.

First evaluation

1. Naming and identification of famous people from photographs

Subjects were presented 30 photographs of famous people who had been famous in the media during a specific time frame and appeared on television, in the newspaper, magazines and in movies. The famous people came from various professional backgrounds (sports, politics, and entertainment) and had been famous during different periods ranging from the 1950s through 2006. First, photographs were presented one by one, and subjects were asked to name each famous person. The answer was recorded by the experimenter. Once a response had been provided, subjects then had to answer 5 questions examining biographical knowledge about the same famous person, each one requiring a yes or no answer (the chance level to have a correct response was 50%). The 1st question was related to the occupation of the famous person (e.g. “is this person a hockey player?”), the 2nd question was related to the nationality of the famous person (e.g. “is this person German?”). The 3rd and 4th questions were specific questions that were unique to each person (e.g. “did this person die in a car accident?” or “did this person win the Nobel Prize for his work?”). Finally, a 5th question tested chronology (e.g. “did this person become

famous during the 1950s?”). Each question appeared below the photograph of the famous person, so that the face remained present during the presentation of each question. One point was awarded for each correct face named and one point was awarded for each semantic question correctly answered. Chance level was at 50% for semantic questions.

2. Naming and identification of objects and animals from photographs

In this section, 40 photographs of common objects representing 2 types of stimuli were presented: 20 man-made objects and 20 animals (see Appendix A for details). Man-made objects and animals were matched for subjective visual complexity and subjective frequency prior to this study in a pre-test carried out by a group of 15 healthy seniors. Upon presentation of these photographs, subjects were asked to name each object, one at a time, and then answer by “yes” or “no” to a series of general semantic questions about each object. Semantic questions examined category of knowledge (e.g. “can this animal be domesticated?”), structural knowledge (e.g. “does this animal have a tail?”), and functional knowledge (e.g. “do we drink milk of this animal?”) concerning each object. Questions about structural knowledge tested properties that could not be seen on the photographs. One point was awarded for each correct object named and one point was awarded for each semantic question correctly answered. Again, questions were recognition-based and did not require complex retrieval strategies (e.g. a considerable wealth of contextual information is already provided in each question). One point was awarded for each correct answer and zero point for an incorrect answer.

Second evaluation (2 weeks later)

1. Identification of famous people from name

During a subsequent evaluation, subjects were provided with the names of the celebrities who had to be named and identified from photographs two weeks earlier. Words were presented in written form and read aloud by the experimenter. When presented with each name, subjects were asked to answer the same series of semantic questions presented two weeks earlier. Scoring was the same as above, one point for a correct answer and zero point for an incorrect answer.

2. Identification of objects from name

During this same subsequent evaluation, subjects were provided with the names of the man-made objects and animals that had to be named and identified from photographs two weeks earlier. Words were presented in written form and read aloud by the experimenter. When presented with the name of each object, subjects were asked to answer the same series of semantic questions presented two weeks earlier upon presentation of photographs. Scoring was the same as above, one point for a correct answer and zero point for an incorrect answer. Chance level was again at 50% of correct answers for semantic questions.

Results

Naming pictures of objects vs famous people

A two-way analysis of variance (ANOVA) with one between factor, group (control, AD) and one within factor, semantic domain (objects, famous persons) was carried out on percentage correct naming response. Analyses revealed significant main effects of semantic domain ($F(1,28)=81.7$; $p<0.0001$) and group ($F(1,28)=17.6$;

$p < 0.0001$), as well as a significant semantic domain \times group interaction ($F(1,28)=7.0$; $p < 0.05$). In order to better understand this interaction, simple effects analyses were carried out. Results indicate that there was a significant difference between the AD group and the control group in terms of naming objects ($F(1,28)=7.2$; $p < 0.05$) and naming famous people ($F(1,28)=14.4$; $p < 0.001$). Further analyses indicate that for the AD group, there was a significant difference between naming objects and naming famous people ($F(1,28)=68.3$; $p < 0.001$). This significant difference between naming objects and naming famous people was also found in the control group ($F(1,28)=20.4$; $p < 0.001$) although this difference was not as important as in the AD group (see Figure 1). In summary, the ability of AD patients to name photographs of objects and famous people was significantly impaired when compared with healthy age and education-matched controls. Both naming of famous people and common objects were affected in the AD group, although naming of famous people was considerably more affected than naming of objects, in comparison with the control group. These results suggest that greater difficulties to name famous people than objects in AD cannot be attributed solely to task difficulty but reflects a greater naming impairment for the former.

Insert Figure 1 about here

Semantic knowledge about objects and famous people

A three-way analysis of variance (ANOVA) with two within factors, semantic domain (objects, famous persons) and modality (visual, verbal), and one between factor, group (control, AD) was carried out on percentage correct response at answering semantic questions about objects and famous people. Analysis did not

show a significant three-way modality x semantic domain x group interaction ($F(1,28)=1.8$; $p=0.19$). Results, however, revealed significant main effects of semantic domain ($F(1,28)=7.6$; $p<0.01$), modality ($F(1,28)=21.3$; $p<0.0001$) and group ($F(1,28)=21.3$; $p<0.0001$). Furthermore, results revealed a significant semantic domain x group interaction ($F(1,28)=4.5$; $p<0.05$) and a significant modality x semantic domain interaction ($F(1,28)=8.1$; $p<0.01$). In contrast, there was no modality x group interaction ($F(1,28)=2.8$; $p<0.11$). In order to better understand the significant interactions, simple effects analyses were conducted. Concerning the semantic domain x group interaction, simple effects analyses revealed that there was a significant difference between the control group and the AD group with regards to semantic knowledge about objects ($F(1,28)=6.7$; $p<0.05$) and a significant difference between the two groups concerning famous people knowledge ($F(1,28)=17.7$; $p<0.0001$). These results clearly indicate that both semantic knowledge about objects and famous people was impaired in the mild AD group, but that the effect was much more pronounced for famous people than for objects. This effect was observed irrespective of modality of presentation of the stimuli (see Figure 2). Furthermore, further simple effects analyses of this semantic domain x group interaction show that within the AD group there was a significant difference between semantic knowledge about objects and famous people ($F(1,28)=11.9$; $p<0.01$). This suggests that AD patients' semantic knowledge about famous people was significantly more impaired than that of objects. In contrast, this difference was not significant in the control group ($F(1,28)=0.2$; $p=0.66$). Results are presented in Figure 2. Altogether, these results indicate that person-based semantic knowledge was more impaired than object-based semantic knowledge in the AD group, when compared with the control group. This pattern of results occurred irrespective of modality of presentation

(pictures or names), which provides further evidence in favor of a genuine semantic impairment in mild AD. Finally, results indicate that both the control and AD group were more affected in the visual modality than in the verbal modality ($F(1,28)=2.8$; $p>0,05$), but that the difference between the two groups was not significant (See Figures 3a and 3b). This suggests that processing familiar faces and objects visually is more complex than processing the names of the same concepts, and that this effect is observed in the general population and not only in mild AD. Although this did not reach significance, there was a tendency however for the AD group to be more impaired at answering semantic questions about famous people from their faces than the control group, relatively to objects.

Insert Figure 2 and Figure 3 about here

Discussion

The main aim of this study was to investigate semantic impairment in patients with Alzheimer's disease, using a novel battery of tests for semantic memory. More specifically, the first aim of this study was to investigate whether certain domains of semantic memory were more affected than others (e.g. common objects vs. famous people). The second aim was to compare the patterns of impairment in the AD group across naming and identification (semantic) tasks evaluating the same concepts. Finally, the third aim of this study was to determine whether semantic impairments were similar across different modalities in which the stimuli were presented, namely the visual and auditory-verbal modalities. An advantage of the semantic battery of tests used in investigating semantic deficits in AD in the present study is that the semantic questions were proposed in a recognition mode, e.g. the questions simply

had to be answered by a YES or a NO response. This considerably reduces the executive load that is required to voluntarily access semantic information. Thus, such a battery is less likely to impede access to semantic knowledge and deficits are more likely to reflect central semantic disturbances.

As expected subjects were impaired in most neuropsychological tests, as can be seen in Table 1. These results confirm that multiple domains of cognition are affected in mild AD, although anterograde memory deficits predominate, such as assessed by the Grober and Buschke Test. All our tests were presented in the visual (pictures) and verbal (words) modalities. Results of this study confirmed that AD patients are impaired on all aspects of semantic memory that were evaluated within the context of the current study, suggesting that semantic deficits are likely to occur very early in the course of the disease. These findings confirm that this battery of tests may be very useful to isolate semantic impairment in AD.

Previous studies have found that AD patients were impaired on category fluency using biological versus non biological items; these findings were interpreted to be an indicator of semantic impairment. In the present study we are opposing unique and non unique entities.

Our results, in agreement with recent studies, point to significantly lower performances on unique (famous people) than on non-unique (objects) items of the naming and semantic questionnaire task in our early AD patients, which is coherent with our hypothesis. Results similar to those reported in the present study were obtained in other group studies on AD patients (Hodges, Salmon et al. 1992; Hodges, Patterson et al. 1996).

Our results broadly agree with those by Hodges et al. (1996) (Hodges, Patterson et al. 1996) who found that recognition of famous faces was impaired in AD suggesting that face recognition units are damaged.

Furthermore, in the light of our results, we will argue that the recognition unit may be a very sensitive unit. For the reason that even our controls subjects gave significantly less good answers for picture of famous people than for objects. Thus the AD results are not only dependant of unit impairment.

Moreover it appears that AD patients are impaired on objects naming and on famous faces naming test. This means that their performances are the same for the two categories but statistically more impaired for famous persons than for object.

The outcome of the present investigation, while studies documenting anomia for people names as related to old age and more dramatically, to AD, allows a better assessment of the component of this dysfunction in such conditions. Age and education-matched control subjects were significantly better at naming stimuli than AD subjects. One of the explanations for anomia could reflect a loss of stored semantic knowledge about the identity of familiar people, but it won't be a whole explanation. Even if AD were not able to find the name of the famous faces or objects, they were able to deliver a semantic information about the living or nonliving concepts without any cue. These results substantiate those found by (Chertkow and Bub 1990) who take for granted that unnamed items indicate that semantic memory and subordinate knowledge for the concept was relatively preserved. Like in our hypothesis, Chertkow et al., suggest that this lack of words could be a problem to access semantic memory and phonological label for that word from an intact semantic representation. In addition this battery of test is presented in

a recognition mode, thus answers need a strategy of recuperation. Finally this result demonstrates more central trouble than access impairment.

In order to determine whether AD had preserved semantic knowledge about the famous persons and objects regarding the presentation of the stimuli, we carried out two evaluations. In the first one, the subjects were provided pictures of celebrities and objects, and in a second evaluation, instead of photographs, subjects were shown and read the name and asked to answer the same series of semantic questions as during the first evaluation. This study is to our knowledge, the first, to compare visual and verbal modality to explore semantic impairment.

Our results indicated that both the control and AD groups were more affected in the visual modality than in the verbal modality, but that the difference between the two groups was not significant. This suggests that processing familiar faces and objects visually is more complex than processing the names of the same concepts, and that this effect is observed in the general population and not only in mild AD.

How to explain this difference between the visual and verbal modality? The Bruce and Young (1986) (Bruce and Young 1986) model has postulated that name recognition requires the activation of a name recognition unit, which is separate from the corresponding face recognition unit. Identification proceeds by activating person-specific semantic knowledge, the latter stage being common to face and name processing. Thus there is a unified semantic knowledge base of people, whether accessed by names or by faces. In the same approach, Hodges et al. (1996) (Hodges, Patterson et al. 1996) also proposed that the naming deficit may be explained by partial semantic impairment. According to this explanation, patients with partially degraded semantic stores may be able to produce some specific information, but this

is insufficient to activate the appropriate phonological representation. We confirmed these results by saying that even if AD patients were more impaired in naming famous people, they were still able to give semantic specific information on named even in unnamed faces.

Nevertheless, Hodges et al. (1996) (Hodges, Patterson et al. 1996) support the hypothesis that faces and names do indeed access a common pool of knowledge but it is less clear whether face and name recognition processes share common determinants. For the question: does this deficit consist of a phonological access problem or a deterioration of the phonological representation per se?, our findings provide support for both hypotheses. Our results have shown a similar behaviour for the semantic answers after a bad denomination, which mean that there is not a complete loss of the information but a trouble at the phonological access. These results may indicate a very early stage of the disease and consequently the brain network may have less atrophy than for advanced stages of the disease. Consequently only a small part of the network is missing.

Early detection of AD will be increasingly important as research advances with respect to prognostic methods and therapeutic interventions. Therefore, it is important to determine the time line and the earliest evidence of cognitive decline signaling the preclinical phase of AD and to identify specific neuropsychological tests that have clinical utility in the prediction of the disorder. Finally we think that this new evaluation test leads to a more precise and accurate measurement of patients with dementia of Alzheimer's type in their cognitive deficit. The use of these tests might be lead to determine which MCI population could turn into an AD population.

Acknowledgments

This study was funded by the Alzheimer Society of Canada. SJ is a Chercheur Boursier funded by the Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ). We wish to thank Dr. Labrecque, Dr. Masson and Dr. Massoud for their help with this study. Finally we wish to thank Dr. Giroux for her help with statistics.

Table 1. General neuropsychological evaluation of healthy controls and AD participants. Standard deviations are expressed in brackets.

	AD	Controls
General		
MMSE	22,1 (2,8)	27,7 (1,4)
Age	73,9 (6,7)	73,3 (7,8)
Education (years)	13,2 (4,0)	14,0 (4,7)
Language		
Fluency		
Letter P	15,1 (4,5)	21,7 (5,3)
Animals	15,4 (6,6)	24,2 (6,9)
Boston Naming Test (Short form)		
Total score (15)	11 (1,9)	12,7 (1,5)
Memory		
Bushke & Fold Test		
Immediate recall	10,6 (3,5)	15,3 (0,8)
Free recall	2,1 (1,7)	9,44 (2,8)
Total recall (free and cued)	6,51 (3,0)	14,4 (1,2)
Delayed free recall	1,4 (2,0)	10,9 (2,9)
Delayed total recall	6,2 (3,9)	15,1 (1,0)
Digit Span		
Forward	5,87 (1,4)	5,9 (0,7)
Backward	3,9 (0,7)	4,5 (0,9)
Executive functioning		
Stroop-Victoria (sec)		
Part A	21,2 (5,8)	20,2 (8,9)
Part B	32,0 (14,1)	22,6 (9,9)
Part C	65,6 (35,5)	44,3 (17,3)
Trail Making Test (sec)		
Part A	65,1 (37,6)	46,1 (14,3)
Part B	235,9 (147,4)	129,3 (39,6)
Visuoconstructional		
Rey-Osterreith Figure		
Copy (36)	28,5 (6,5)	30,9 (4,6)
Immediate recall (36)	4,7 (2,7)	14,1 (5,7)
Delayed recall (36)	4,2 (2,2)	23,4 (5,7)
Visuoperceptual and visuospatial		
VOSP		
Letter detection subtest (20)	18,5 (1,7)	19,1 (1,5)
Benton line orientation test (30)	21,3 (3,9)	19,5 (4,3)

Figure 1. Performance of the AD and control groups on the Objects and Famous people picture naming tasks. Results indicate significant differences between controls and AD patients on both naming tasks. Relatively to controls, AD patients are more impaired at naming photographs of famous people than at naming photographs of man-made objects and animals.

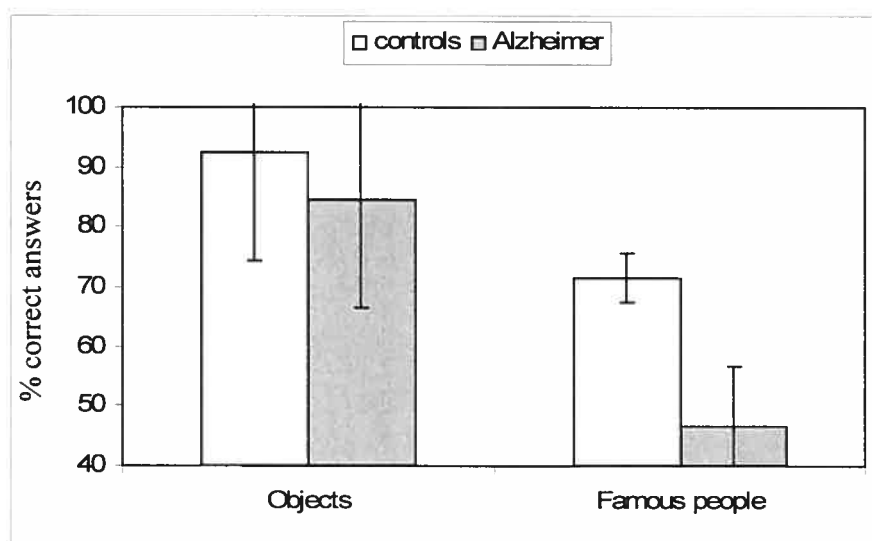


Figure 2. Performance of the AD and control groups when they had to answer semantic questions about objects and famous people (performance was obtained from combining scores derived from semantic questions in both the visual and verbal modalities). Results indicate significant differences between controls and AD patients on both semantic tests. Relatively to controls, AD patients are more impaired at answering semantic questions about famous people than about man-made objects and animals.

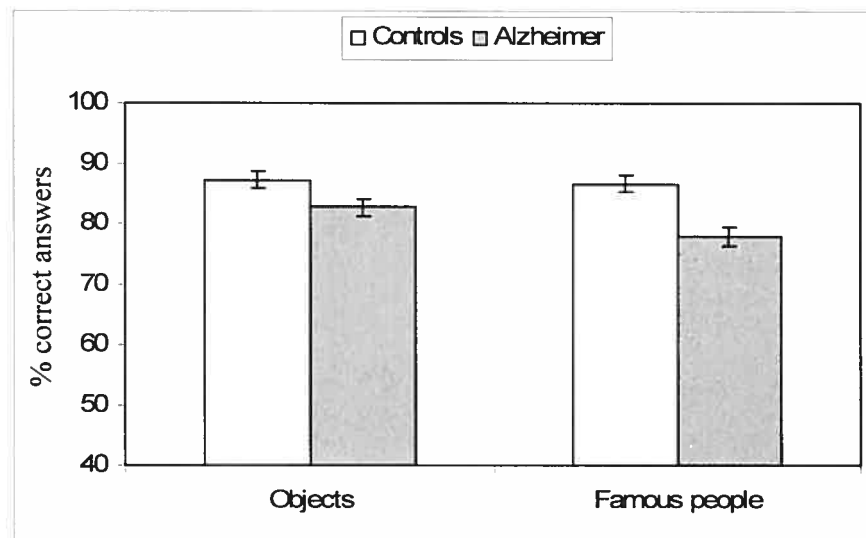


Figure 3a. Mean percentage of correct semantic questions correctly answered about objects correctly in the visual and auditory-verbal modalities. Both the control and the AD group were significantly better in the verbal than in the visual modality, but there was no significant difference between groups.

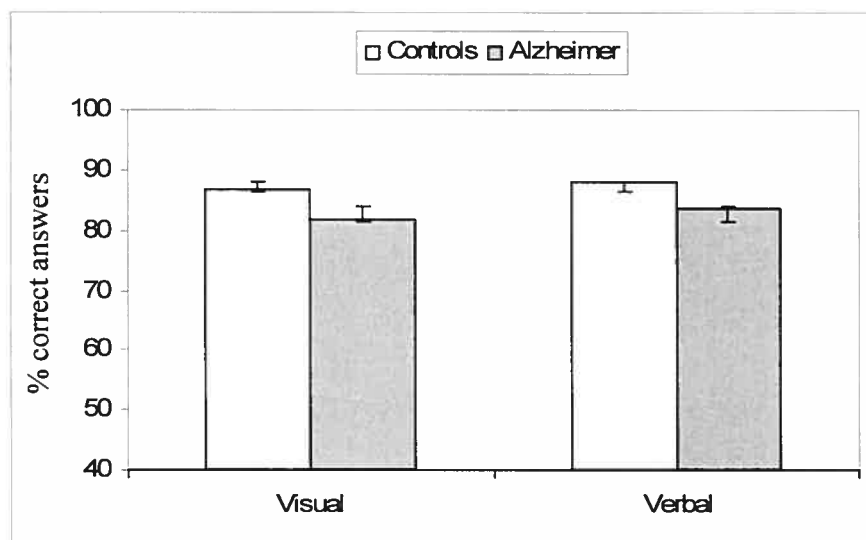
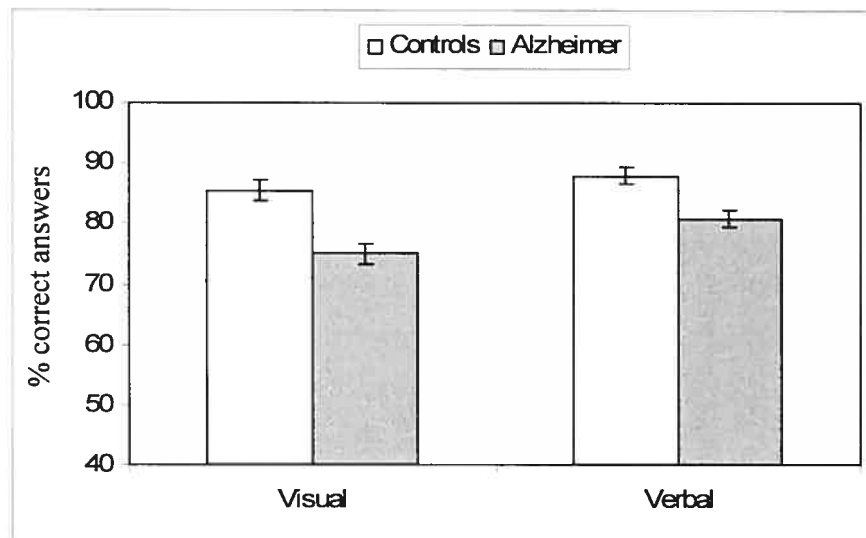


Figure 3b. Mean percentage of semantic questions answered correctly about famous people in the visual and auditory-verbal modalities. Again, both the control and the AD group were significantly better in the verbal than in the visual modality. There was a tendency for the AD group to be disproportionately more affected in the visual modality, but this difference did not reach significance.



References

1. Vogel, A., et al., *Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005. **19**(2-3): p. 75-81.
2. Estevez-Gonzalez, A., et al., *Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004. **17**(3): p. 188-95.
3. Thompson, S.A., et al., *Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease?* *Neuropsychology*, 2002. **16**(3): p. 344-58.
4. Warrington, E.K. and T. Shallice, *Category specific semantic impairments*. *Brain*, 1984. **107** (Pt 3): p. 829-54.
5. Zannino, G.D., et al., *(Category-specific) semantic deficit in Alzheimer's patients: the role of semantic distance*. *Neuropsychologia*, 2006. **44**(1): p. 52-61.
6. Whatmough, C., et al., *The semantic category effect increases with worsening anomia in Alzheimer's type dementia*. *Brain Lang*, 2003. **84**(1): p. 134-47.
7. Garrard, P., et al., *Longitudinal profiles of semantic impairment for living and nonliving concepts in dementia of Alzheimer's type*. *J Cogn Neurosci*, 2001. **13**(7): p. 892-909.
8. Gonnerman, L.M., et al., *Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease*. *Brain Lang*, 1997. **57**(2): p. 254-79.
9. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991. **82**(4): p. 239-59.
10. Greene, J.D. and J.R. Hodges, *Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory*. *Brain*, 1996. **119** (Pt 1): p. 111-28.
11. Chertkow, H. and D. Bub, *Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure?* *Brain*, 1990. **113** (Pt 2): p. 397-417.
12. Delazer, M., et al., *Anomia for people names in DAT--evidence for semantic and post-semantic impairments*. *Neuropsychologia*, 2003. **41**(12): p. 1593-8.
13. Hodges, J.R., et al., *Naming and knowing in dementia of Alzheimer's type*. *Brain Lang*, 1996. **54**(2): p. 302-25.
14. Done, D.J. and B.B. Hajilou, *Loss of high-level perceptual knowledge of object structure in DAT*. *Neuropsychologia*, 2005. **43**(1): p. 60-8.
15. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984. **34**(7): p. 939-44.
16. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
17. Calero, M.D., et al., *Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia*. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2002. **57**(2): p. P187-91.
18. Cardebat, D., et al., *[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]*. *Acta Neurol Belg*, 1990. **90**(4): p. 207-17.

19. Van der Linden, M. and A.C. Juillerat, [*Neuropsychological rehabilitation in early stage Alzheimer's disease: principles, methods and perspectives*]. Rev Neurol (Paris), 2004. **160**(4 Pt 2): p. S64-70.
20. Reitan, R.M., *The relation of the trail making test to organic brain damage*. J Consult Psychol, 1955. **19**(5): p. 393-4.
21. Hodges, J.R., D.P. Salmon, and N. Butters, *Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge?* Neuropsychologia, 1992. **30**(4): p. 301-14.
22. Bruce, V. and A. Young, *Understanding face recognition*. Br J Psychol, 1986. **77** (Pt 3): p. 305-27.

Discussion

V Discussion :

L'objectif principal de ce projet était de mieux documenter la nature des troubles sémantiques dans le stade initial de la DTA. Plus spécifiquement, l'objectif de ce projet était de déterminer (i) si les troubles de la dénomination observés dans le stade initial est associé à une détérioration sémantique des concepts ne pouvant pas être nommés; (ii) si les perturbations sémantiques affectent différemment la reconnaissance des objets communs et des personnes célèbres; (iii) si les troubles sémantiques sont similaires à travers la modalité de présentation (visuelle et verbale). Finalement, le dernier objectif du projet était de (iv) déterminer si les troubles sémantiques reflètent plutôt un trouble d'accès ou un trouble sémantique central.

Cette étude avait pour but d'évaluer la mémoire sémantique. Dans un premier temps, les 15 sujets sains et les 15 sujets atteints de démence de type Alzheimer initiale ou (DTA) ont passé des tests neuropsychologiques standards, permettant d'apprécier leur niveau de fonctionnement cognitif global. Cette évaluation comprenait une série de tests neuropsychologiques qui estime l'ensemble des domaines de la cognition (voir Figure 1). Dans un deuxième temps, les sujets ont passé une nouvelle batterie de tests de mémoire sémantique. Ceux-ci permettent de tester différents domaines de la mémoire sémantique (connaissances sur les personnes célèbres, connaissances sur les objets et les animaux). Nous avons donc soumis ce protocole à des participants DTA afin de confirmer l'existence de différents troubles sémantiques dans le stade précoce de cette pathologie dégénérative et de mieux caractériser la nature de ce déclin.

L'analyse des résultats permet de constater dans un premier temps que les sujets atteints de DTA débutante sont déficitaires dans toutes les épreuves neuropsychologiques. En effet, les résultats dans l'Annexe 1 illustrent bien l'effet d'une détérioration dans de nombreux domaines de la cognition, tels que la perception visuelle, le langage, la mémoire d'apprentissage, les fonctions exécutives ou encore l'orientation spatiotemporelle. Ces résultats indiquent, dans un premier temps, que les participants DTA dans cette étude souffrent d'une atteinte de l'ensemble des domaines de la cognition. Cependant, tel qu'attendu dans les stades précoces de la maladie, les participants DTA ont des déficits plus importants au test de fluence verbale, à la figure de Rey et au test de mémoire du Grober et Buschke.

La première hypothèse générale de l'existence de troubles sémantiques chez les patients DTA est donc confirmée par les résultats de cette étude.

Nous tenterons maintenant d'apporter des précisions concernant l'origine des troubles sémantiques dans le stade premier de la MA (maladie d'Alzheimer) : dénomination, connaissances sémantiques sur des entités uniques versus non uniques, et accessibilité aux informations sémantiques suite à une présentation visuelle versus auditivo-verbale (modalité). L'objectif était de préciser la nature du déficit sémantique, et de déterminer par ailleurs si les troubles que l'on observe à ce stade reflètent davantage des déficits d'accès aux connaissances sémantiques ou plutôt une détérioration du stock sémantique. La discussion sera structurée en fonction des trois éléments à explorer.

Dénomination :

Bien que l'anomie soit présente chez toutes les personnes vieillissantes (Delazer, Semenza et al. 2003), elle est tout de même plus accentuée chez les personnes au stade débutant de la DTA. Cela est clairement démontré par nos résultats qui indiquent qu'en dépit d'une moyenne d'âge et d'un niveau d'éducation semblable, les DTA avaient plus de difficultés que les sujets contrôles.

Notre objectif est donc de déterminer si le manque du mot en dénomination chez les DTA reflète des difficultés d'accès aux mots, des troubles de la compréhension de ces mots, ou une combinaison des deux. Dans un premier temps, les résultats de cette étude démontrent que les patients DTA ont clairement des difficultés à accéder aux noms des concepts dans une situation de recherche à partir de la présentation photographique d'une personne célèbre ou d'un objet. Ce résultat est en accord avec bon nombre d'autres études sur le sujet (Chertkow and Bub 1990; Hodges, Salmon et al. 1993; Greene and Hodges 1996; Hodges, Patterson et al. 1996). Nos données confirment les résultats de ces auteurs, et le manque du mot chez les participants DTA est bien présent pour nos deux catégories (objets et personnes célèbres). Les résultats de notre étude suggèrent que les participants DTA ont à la fois des difficultés marquées pour accéder aux noms des concepts devant être nommés, mais éprouvent également des difficultés significatives relativement aux contrôles pour répondre à des questions portant sur les attributs sémantiques des mêmes concepts.

Ainsi, bien qu'il soit difficile d'établir une relation directe entre la capacité de dénomination des images et les connaissances sémantiques sous-jacentes, les résultats suggèrent que le manque du mot au stade initial de la DTA puisse refléter à la fois des difficultés à accéder à la forme lexico-phonologique du mot et une dégradation partielle sous-jacente des attributs sémantiques du concept en question. Ces résultats confirment ainsi notre deuxième hypothèse, qui propose que le manque du mot reflète à la fois un trouble d'accès aux représentations lexico-phonologiques des mots et une atteinte des connaissances sémantiques sur les concepts qu'évoquent ces mots. Ces résultats rejoignent l'idée de Burton et al. (1990) et de Chertkow et Bub (1990) selon laquelle il existerait un lien entre la capacité de nommer un item et la quantité d'informations sémantiques produites sur ce même item. Selon ces auteurs, la détérioration des détails sémantiques provoquerait alors un déficit dans l'habileté à nommer une image.

Entité générique vs. unique:

Il a déjà été prouvé que les troubles de la mémoire sémantique touchaient plus particulièrement certaines catégories spécifiques (Garrard, Lambon Ralph et al. 2001; Garrard, Lambon Ralph et al. 2005). L'objectif de ce travail est de comparer les connaissances des sujets entre deux catégories bien distinctes qui sont : les entités uniques (e.g. Personnes célèbres) et les entités génériques (e.g. objets).

Notre objectif est de montrer que les personnes célèbres seront moins bien reconnues et moins bien traitées par les DTA que les objets. Les résultats de nos tests montrent qu'il existe bien une différence significative lors des réponses données par les participants DTA aux questions concernant les personnes célèbres. De plus, il apparaît que pour les deux populations les réponses sémantiques et la dénomination sont mieux réussies pour les objets que les personnes célèbres.

Une explication est que les personnes célèbres sont des entités uniques, et possèdent des idiosyncrasies personnelles, qui ne sont pas partagées avec d'autres membres de la même catégorie (i.e. la mort de Marylin Monroe est mystérieuse). Par conséquent, les nombreux traits spécifiques des personnes célèbres entraînent une plus grande fragilité lors de lésions cérébrales. A l'opposé, les objets font partie des entités non uniques, et sont caractérisés par des traits interconnectés (i.e. tous les

chats sont des animaux à quatre pattes). Ainsi, ce partage des traits les lie entre eux et leur procure donc une meilleure résistance face à la dégradation neuronale (Thompson, Graham et al. 2002). Du point de vue anatomique, Estevez-Gonzalez et al. (2004) suggèrent que durant la phase préclinique de la maladie, une atrophie temporale apparaît provoquant ainsi un problème de récupération des informations et des détails sémantiques concernant les personnes célèbres. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que pratiquement tous les DTA ont une atrophie temporale et souffrent de problèmes touchant la reconnaissance des personnes (Estevez-Gonzalez, Garcia-Sanchez et al. 2004). Finalement, selon Mandler (1992), les meilleurs résultats obtenus par les DTA ainsi que par les sujets contrôles pour les objets, pourraient refléter l'âge d'acquisition de ces entités. Très tôt dans le développement, les enfants effectueraient des distinctions entre différentes catégories en fonction de l'information qui les caractérise. Le fait que ces informations soient manipulées à des âges très précoces pourrait les rendre plus résistantes lorsque des lésions cérébrales surviennent. Cette expérience précoce des informations concernant les objets les préserverait davantage lors de l'apparition des premières lésions de la maladie d'Alzheimer.

Modalité de présentation :

L'avant dernier point de notre étude porte sur les répercussions que pourraient avoir deux modalités de présentation sur les réponses sémantiques données par les sujets. Pour ce faire, notre étude a été divisée en deux étapes afin d'étudier les effets de modalités (photographie versus mot). Lors de la première rencontre, l'examineur a utilisé des photographies d'objets et de personnes célèbres. Deux semaines plus tard, il a présenté les mêmes stimuli, mais cette fois sous forme de noms accompagnés par les mêmes questions sémantiques se rapportant au nom. Aucune étude, à notre connaissance, n'a été faite sur la relation entre les modalités verbale et visuelle lors de présentations de personnes célèbres et d'objets; notre objectif est de montrer que les déficits sémantiques devraient toucher toutes les modalités. Étant donné qu'une des particularités des troubles sémantiques est son caractère amodal, l'information sémantique serait atteinte quelle que soit le style de présentation (visuel, auditif, tactile ou verbal).

Le fait qu'un objet soit présenté sous la forme d'une photographie permet le passage par plusieurs étapes de traitement cognitif. La première étape est la reconnaissance de l'objet, qui nécessite une représentation visuelle perceptive de l'objet. Ensuite une représentation sémantique va être activée en mémoire à long terme. Finalement la dernière étape de cette représentation va être d'activer la représentation lexico-phonologique (Bruce and Young 1986).

Nos résultats statistiques indiquent que la différence entre les sujets témoins et les sujets atteints de DTA n'est pas significative entre les différentes modalités. Cela veut donc dire que les deux populations de sujets performant de la même façon lors de la présentation d'une image ou d'un nom. De plus, nos deux groupes de population diffèrent légèrement, mais pas de façon significative, pour les deux tâches. Par conséquent, nos deux populations éprouvent un peu plus de difficultés à fournir des informations sémantiques lors de la présentation visuelle du stimulus que lors de la présentation verbale. Cette légère différence entre les modalités visuelle et verbale, pourrait suggérer que le processus de reconnaissance visuelle ou de photographies de personnes célèbres et des objets serait plus complexe pour nos deux populations. Une explication des résultats pourrait être que lors de la présentation visuelle, une seule entrée est activée, alors que lors de la présentation auditivo-verbale, deux représentations parallèles sont activées (auditive et visuelle par la représentation écrite du mot). Ainsi les deux voies se complèteraient pour aboutir au recrutement des informations sémantiques. Par conséquent, les informations sémantiques seraient plus facilement récupérées dans la modalité auditivo-verbale. Finalement, cette dégradation conceptuelle ne serait pas mesurable en terme de tout ou rien, mais serait dépendante des demandes cognitives mobilisées pour les tâches ainsi que du type d'information qu'elles sollicitent.

D'autre part, nos résultats non significatifs corroborent ceux de Greene & Hodges (1996) qui suggèrent que l'accès aux connaissances sémantiques d'une personne célèbre à partir de son visage ou de son nom semble provenir d'un stock sémantique commun. Ils avancent également l'hypothèse selon laquelle l'accès aux connaissances sémantiques générales serait plus facile lors de la présentation du nom. Ainsi, l'accès au stock sémantique s'effectue de la même manière que pour les contrôles, bien que le stock des connaissances sémantiques semble baisser chez le

groupe DTA. Cette différence entre les sujets contrôles et les sujets DTA pourrait être due au fait qu'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est un trouble au niveau de la reconnaissance des visages, ou prosopagnosie associative, celle-ci s'illustre par un trouble au niveau de l'accès et de la récupération des informations sémantiques relatives à une personne. Ce phénomène pourrait être une porte d'entrée vers des troubles plus spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Trouble d'accès vs dégradation du stock sémantique :

Le dernier point que cette étude aimerait toucher est celui de la provenance des troubles sémantiques. Dans le cas d'un déficit de stockage, les performances devraient être affaiblies dans l'ensemble des épreuves (Hodges and Patterson 1995). En revanche, s'il s'agit d'un déficit d'accès aux connaissances sémantiques, une variabilité des performances devrait être observée entre les différentes épreuves (Ober and Shenaut 1988; Ober, Shenaut et al. 1991). Notre dernier objectif, pour ce dernier point, sera d'essayer de déterminer la nature (central ou problème d'accès) des troubles sémantiques des patients DTA.

En général, nos résultats ont montré un déficit de la part des DTA pour tous les tests sémantiques présentés. De plus, les DTA ont éprouvé plus de difficultés lors des tests de dénomination. Cependant, ils sont tout de même capables de donner des informations sémantiques précises sur les images non nommées. De plus, les informations sémantiques semblent aussi bien conservées, voire même mieux, lors de la présentation du nom de l'objet. Un modèle, pouvant nous éclairer sur ces résultats, est le modèle de la reconnaissance des personnes de Bruce et Young (1986) et de Burton et al. (1990). Lors de la présentation d'un visage, le moyen que le cerveau a de retrouver le prénom de cette personne familière, sera d'activer une unité de reconnaissance des visages. Suivra alors l'activation d'un module d'identification des personnes, chacun étant unique à la personne devant être identifié. L'accès aux informations sémantiques pourra alors se faire. Ainsi, la reconnaissance d'un visage dépend d'une information structurale, alors que la reconnaissance des objets dépend d'informations fonctionnelles plus spécifiques permettant de comparer l'objet à une catégorie spécifique ressemblante. Selon ce modèle, les patients souffrants d'une légère dégradation des informations sémantiques sont tout de même capables de produire certaines informations spécifiques. Néanmoins, celles-ci seraient

insuffisantes pour activer la représentation phonologique du nom de la personne. Un autre point de vue sur la récupération d'information sur les personnes célèbres est celui de Hodges et al. (1993) qui parlent d'un trouble sémantique central accompagné d'un déficit au niveau de la récupération de l'information, qui pourrait contribuer à un problème de dénomination. De plus, ils suggèrent également que le répertoire des noms des personnes célèbres resterait intact, même dans les cas les plus sévères d'anomie.

En ce qui concerne l'accès aux informations relatives aux objets, les travaux de Chertkow et al. (1990) montrent qu'il existe une corrélation entre les performances des patients dans les tâches de dénomination et d'appariement pour les mêmes objets. Ces auteurs défendent l'idée d'un accès difficile au stock en s'appuyant sur le fait qu'une modalité particulière peut permettre la récupération d'informations qui pourtant ne semblaient pas récupérable pour d'autres modalités. De plus, ils suggèrent que le fait de ne pas être capable de nommer un item indique un problème phonologique, tandis que la représentation sémantique peut demeurer relativement intacte. Contrairement à cette hypothèse, l'équipe de Hodges et al. (1996) suggère que le fait de ne pas être capable de nommer un item est automatiquement lié à un manque d'information concernant cet item. Cette dernière idée n'est pas complètement en accord avec nos résultats étant donné que les DTA ont fourni des réponses sémantiques correctes pour des stimuli ne pouvant pas être nommés.

Finalement, nos résultats ont montré que les performances des DTA étaient affaiblies dans l'ensemble des épreuves. Toutefois une variabilité des performances n'a pas été observée entre les différentes épreuves. Ceci agrmente bien notre hypothèse, qui propose un trouble sémantique de nature centrale plutôt qu'un trouble de l'accès aux informations.

Conclusion

VI Conclusion :

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus répandue. Étant donné que notre société devient de plus en plus vieillissante et considérant les coûts associés à la prise en charge des patients, la recherche dans ce domaine représente un enjeu de santé et de société. La détection précoce de la maladie d'Alzheimer reste un objectif majeur de recherche à atteindre, afin de pouvoir prévenir le déclin d'une personne atteinte de la maladie et aussi préparer son entourage. Pour ce faire, il est important de développer des tests tels que celui-ci, que les cliniciens pourront utiliser dans leur pratique neuropsychologique. Le test sémantique utilisé dans cette étude a permis d'étudier trois aspects importants du déficit sémantique dans la maladie d'Alzheimer : le manque du mot, l'effet de la catégorie sémantique et l'influence des modalités de présentations. Un aspect novateur est que la batterie de tests sémantiques en question permet d'évaluer à la fois les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres et sur les objets, tandis que la plupart des autres tests comparent principalement des objets biologiques avec des objets manufacturés. Le deuxième aspect novateur de cette batterie de tests est que le genre de questions sémantique posées évaluent spécifiquement différents attributs sémantiques (structuraux, fonctionnels, catégoriels). Finalement, ce test permet de comparer également différentes modalités entre elles, ce qui a été très peu rapporté dans la littérature. En revanche, un désavantage de l'étude est que pour des raisons techniques les photographies de personnes célèbres sont en noir et blanc, tandis qu'elles sont en couleur pour les objets. Ceci pourrait en effet désavantager la reconnaissance des personnes relativement aux objets.

En conclusion, notre étude a servi à mieux comprendre la nature du déclin sémantique dans la DTA, et plus spécifiquement dans le stade initial. Des perspectives futures de recherche seraient d'évaluer un groupe de participants ayant des troubles légers de la cognition (*mild cognitive impairment* – MCI) avec la même batterie de tests afin d'étudier si les troubles sémantiques surviennent dans les stades infracliniques de la maladie, c'est-à-dire avant qu'un diagnostic de démence ou de DTA soit clairement établi. Finalement, de plus amples analyses seraient nécessaires afin d'étudier la nature précise des réponses sémantiques des participants DTA aux différentes questions sémantiques portant sur les objets (i.e. attributs structuraux,

fonctionnels, catégoriels etc.) et sur les personnes célèbres (i.e. différents types de connaissances biographiques). De plus, de plus amples analyses permettraient de comparer les profils d'atteinte entre les objets manufacturés et les animaux chez le groupe de participants DTA.

Bibliographie

VII Bibliographie :

- Baddeley, A., R. Logie, et al. (1986). "Dementia and working memory." Q J Exp Psychol A **38**(4): 603-18.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol (Berl) **82**(4): 239-59.
- Bruce, V. and A. Young (1986). "Understanding face recognition." Br J Psychol **77** (Pt 3): 305-27.
- Calero, M. D., M. L. Arnedo, et al. (2002). "Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **57**(2): P187-91.
- Cardebat, D., B. Doyon, et al. (1990). "[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]." Acta Neurol Belg **90**(4): 207-17.
- Chertkow, H. and D. Bub (1990). "Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure?" Brain **113** (Pt 2): 397-417.
- Chertkow, H., D. Bub, et al. (1994). "Increased semantic priming in patients with dementia of the Alzheimer's type." J Clin Exp Neuropsychol **16**(4): 608-22.
- Cohen, N. J. and L. R. Squire (1980). "Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that." Science **210**(4466): 207-10.
- Delazer, M., C. Semenza, et al. (2003). "Anomia for people names in DAT--evidence for semantic and post-semantic impairments." Neuropsychologia **41**(12): 1593-8.
- Done, D. J. and B. B. Hajilou (2005). "Loss of high-level perceptual knowledge of object structure in DAT." Neuropsychologia **43**(1): 60-8.
- Estevez-Gonzalez, A., C. Garcia-Sanchez, et al. (2004). "Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord **17**(3): 188-95.
- Eustache, F., B. Giffard, et al. (2006). "[Alzheimer's disease and human memory]." Rev Neurol (Paris) **162**(10): 929-39.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-98.
- Garrard, P., M. A. Lambon Ralph, et al. (2005). "Semantic feature knowledge and picture naming in dementia of Alzheimer's type: a new approach." Brain Lang **93**(1): 79-94.
- Garrard, P., M. A. Lambon Ralph, et al. (2001). "Longitudinal profiles of semantic impairment for living and nonliving concepts in dementia of Alzheimer's type." J Cogn Neurosci **13**(7): 892-909.
- Gonnerman, L. M., E. S. Andersen, et al. (1997). "Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease." Brain Lang **57**(2): 254-79.
- Graham, K. S., J. T. Becker, et al. (1997). "On the relationship between knowledge and memory for pictures: evidence from the study of patients with semantic dementia and Alzheimer's disease." J Int Neuropsychol Soc **3**(6): 534-44.
- Greene, J. D. and J. R. Hodges (1996). "Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory." Brain **119** (Pt 1): 111-28.

- Hodges, J. R. and K. Patterson (1995). "Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications." Neuropsychologia 33(4): 441-59.
- Hodges, J. R., K. Patterson, et al. (1996). "Naming and knowing in dementia of Alzheimer's type." Brain Lang 54(2): 302-25.
- Hodges, J. R., D. P. Salmon, et al. (1992). "Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge?" Neuropsychologia 30(4): 301-14.
- Hodges, J. R., D. P. Salmon, et al. (1993). "Recognition and naming of famous faces in Alzheimer's disease: a cognitive analysis." Neuropsychologia 31(8): 775-88.
- Joubert, S., O. Felician, et al. (2003). "Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy." Brain 126(11): 2537-50.
- Lawton, M. P. and E. M. Brody (1969). "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living." Gerontologist 9(3): 179-86.
- McKhann, G., D. Drachman, et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology 34(7): 939-44.
- Mishkin, M., W. A. Suzuki, et al. (1997). "Hierarchical organization of cognitive memory." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352(1360): 1461-7.
- Nebes, R. D. and E. M. Halligan (1995). "Contextual constraint facilitates semantic decisions about object pictures by Alzheimer patients." Psychol Aging 10(4): 590-6.
- Ober, B. A. and G. K. Shenaut (1988). "Lexical decision and priming in Alzheimer's disease." Neuropsychologia 26(2): 273-86.
- Ober, B. A., G. K. Shenaut, et al. (1991). "Automatic semantic priming with various category relations in Alzheimer's disease and normal aging." Psychol Aging 6(4): 647-60.
- Perry, C. (1999). "Testing a computational account of category-specific deficits." J Cogn Neurosci 11(3): 312-20.
- Reitan, R. M. (1955). "The relation of the trail making test to organic brain damage." J Consult Psychol 19(5): 393-4.
- Snowden, J. S., J. C. Thompson, et al. (2004). "Knowledge of famous faces and names in semantic dementia." Brain 127(4): 860-72.
- Squire, L. R. (1998). "Memory systems." C R Acad Sci III 321(2-3): 153-6.
- Squire, L. R. and S. M. Zola (1996). "Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems." Proc Natl Acad Sci U S A 93(24): 13515-22.
- Squire, L. R. and S. M. Zola (1998). "Episodic memory, semantic memory, and amnesia." Hippocampus 8(3): 205-11.
- Thompson, S. A., K. S. Graham, et al. (2002). "Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease?" Neuropsychology 16(3): 344-58.
- Tulving, E. (2001). "Episodic memory and common sense: how far apart?" Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 356(1413): 1505-15.
- Tulving, E. (2002). "Episodic memory: from mind to brain." Annu Rev Psychol 53: 1-25.

- Tulving, E. and H. J. Markowitsch (1998). "Episodic and declarative memory: role of the hippocampus." Hippocampus **8**(3): 198-204.
- Van der Linden, M. and A. C. Juillerat (2004). "[Neuropsychological rehabilitation in early stage Alzheimer's disease: principles, methods and perspectives]." Rev Neurol (Paris) **160**(4 Pt 2): S64-70.
- Vogel, A., A. Gade, et al. (2005). "Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord **19**(2-3): 75-81.
- Warrington, E. K. and R. McCarthy (1983). "Category specific access dysphasia." Brain **106** (Pt 4): 859-78.
- Warrington, E. K. and T. Shallice (1984). "Category specific semantic impairments." Brain **107** (Pt 3): 829-54.
- Whatmough, C., H. Chertkow, et al. (2003). "The semantic category effect increases with worsening anomia in Alzheimer's type dementia." Brain Lang **84**(1): 134-47.
- Zannino, G. D., R. Perri, et al. (2006). "(Category-specific) semantic deficit in Alzheimer's patients: the role of semantic distance." Neuropsychologia **44**(1): 52-61.

Annexe

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les sujets DTA ainsi que chez les sujets contrôles aux tests neuropsychologiques.

	AD	Controls
General		
MMSE	22,1 (2,8)	27,73 (1,4)
Age	73,9 (6,7)	73,3 (7,8)
Education (years)	13,2 (4,0)	14,0 (4,7)
Language		
<i>Fluency</i>		
Letter P	15,1 (4,5)	21,7 (5,3)
Animals	15,4 (6,6)	24,2 (6,9)
<i>Boston Naming Test (short form)</i>		
Total score (15)	11 (1,9)	12,7 (1,5)
Memory		
<i>Buschke & Folde Test</i>		
Immediate recall	10,6 (3,5)	15,3 (0,8)
Free recall	2,13 (1,7)	9,44 (2,8)
Total recall (free and cued)	6,51 (3,0)	14,4 (1,2)
Delayed free recall	1,4 (2,0)	10,93 (2,9)
Delayed total recall	6,2 (3,9)	15,13 (1,0)
<i>Digit span</i>		
forward	5,87 (1,4)	5,9 (0,7)
backward	3,9 (0,7)	4,5 (0,9)
Executive functioning		
<i>Stroop-Victoria (sec)</i>		
Part A	21,2 (5,8)	20,2 (8,9)
Part B	32,0 (14,1)	22,6 (9,9)
Part C	65,6 (35,6)	44,3 (17,3)
<i>Trail Making Test (sec)</i>		
Part A	65,1 (37,6)	46,1 (14,3)
Part B	235,9 (147,4)	129,3 (39,6)
Visuoconstructional		
<i>Rey-Osterrieth Figure</i>		
Copy (36)	28,5 (6,5)	30,9 (4,6)
Immediate recall (36)	4,67 (2,7)	14,1 (5,7)
Delayed recall (36)	4,23 (2,2)	13,4 (5,7)
Visuoperceptual and visuospatial		
<i>VOSP</i>		
Letter detection subtest (20)	18,5 (1,7)	19,1 (1,5)
<i>Benton line orientation test (30)</i>	21,3 (3,9)	19,5 (4,3)

